

745

1960

Le Cloarec.

1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

n°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

LE CLOAREC Jean

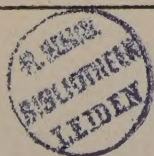
né le 3 Mars 1924 à GOURIN (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1960.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IMIPRAMINE

DANS LES MALADIES MENTALES

Président : M. DELAY, Professeur



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur DELAY

Professeur de la Chaire des Maladies mentales
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut de Psychologie
Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur HYVERT

Ancien interne des Asiles de la SEINE
Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques

En reconnaissance de la bienveillance
qu'il nous a témoignée.

A Monsieur le Docteur Emile MONNEROT

Ancien interne des Hôpitaux Psychiatriques de la SEINE
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques.

Que sa noblesse et son courage
nous servent d'exemple.

I N T R O D U C T I O N

Utilisé en psychiatrie depuis 1957, l'Imipramine, ou G.2235 spécialisé sous le nom commercial de TOFRANIL, a été l'objet d'une large diffusion, tant en France qu'à l'Etranger, ainsi qu'en témoignent les nombreuses publications faites jusqu'à ce jour sur le produit.

La convergence des résultats publiés sur son efficacité dans les états dépressifs démontre que le Tofranil a acquis droit de cité dans la chimiothérapie des états dépressifs.

Le plan de notre étude comprendra :

Une première partie où, après un bref rappel des caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques du produit, nous en retracerons succinctement l'historique, et où nous relaterons les lignes générales concernant les indications, les modalités d'administration et la posologie.

Dans une deuxième partie nous étudierons, à travers les publications, d'une part l'effet de la thérapeutique par le Tofranil sur les troubles mentaux, d'autre part, les résultats tirés de l'expérimentation animale. Ensuite, nous relaterons notre expérience du produit et ses résultats thérapeutiques dans un service fermé d'hôpital psychiatrique.

Dans le paragraphe suivant seront mentionnés les renseignements tirés des examens complémentaires biologiques et électro-encéphalographiques.

Avant de conclure, nous rappellerons les interprétations émises sur le mode d'action et nous situerons la place de cette médication dans la gamme des thérapeutiques anti-dépressives.



PHYSICO-CHIMIE -

Le TOFRANIL appartient au groupe des dérivés de l'Imino-dibenzyl. Il s'agit du chlorhydrate de N-(γ-diméthylamino-propyl)-iminodibenzyl. La formule brute : C. 19 H22 N2 Cl présente une analogie avec celle du LARGACTIL, la différence résidant surtout dans l'absence de l'atome soufre. De poids moléculaire 316,5, ce produit se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau et en faible proportion dans l'alcool. Son point de fusion est de 174-175°.

L'étude PHARMACOLOGIQUE reconnaît au produit des effets atropiniques (action mydriatique et action spasmolytique sur l'intestin), une action hypotensive modérée, une action antihistaminique et un très léger effet analgésique. La concentration dans l'organisme est maxima dans le cerveau et dans les reins.

La toxicité du TOFRANIL administré par voie veineuse a été déterminée pour différentes espèces animales (souris, rat, lapin) elle évolue entre 35 et 18 mg par kilo de poids.

H I S T O R I Q U E

La première expérimentation clinique du TOFRANIL fût faite en Suisse en 1950 par KUHN ; elle fut orientée d'emblée vers la recherche de propriétés sédatives et hypnogènes. De ce point de vue trop exclusif, l'expérimentation se révéla peu concluante, mais l'auteur avait cru remarquer que ce produit procurait, selon ses propres termes, " aux schizophrènes tourmentés et excités par des idées démentiellles et des hallucinations, un calme remarquable ".

Les essais furent repris en 1954, afin d'en étudier les effets sur les psychoses ; ils permirent de reconnaître au TOFRANIL une remarquable efficacité thérapeutique dans les états dépressifs.

De très nombreuses publications suivirent, confirmant les indications premières, et élargissant l'éventail des connaissances sur le produit. De la masse des références bibliographiques, signalons en particulier - du fait de leur abondance - les informations du Congrès de TOURS, 1959 , celles du numéro spécial, volume 45 ,1959 du " Canadian psychiatric Association Journal, et du numéro spécial du Journal de Médecine de LYON - 23 Mai 1959.

Parallèlement aux essais cliniques, des expérimentations animales ont été faites. Citons l'observation clinique de BARUK sur le singe, celle de Van METER enregistrant chez le lapin les potentiels évoqués par excitation du nerf sciatique.

INDICATIONS

Le TOFRANIL est d'une efficacité remarquable dans les états dépressifs, et de façon élective dans la mélancolie.

Cependant, nous verrons que d'autres états mentaux peuvent être favorablement influencés.

CONDUITE DU TRAITEMENT - POSOLOGIE

Présenté sous forme de comprimés et d'ampoules injectables dosées à 25 mg, LE TOFRANIL peut être administré par voie orale et intramusculaire.

Posologie -

Quelques notions méritent d'être précisées :

- la grande variabilité de la sensibilité des sujets au produit, impliquant presque une individualisation de la posologie, fixée par tâtonnement à dose progressive ; dans cette démarche, l'apparition de signes d'intolérance peut être un moyen d'appréciation objective. BARUK considère que pour des doses fortes, ou chez des malades sensibles au produit, on peut voir apparaître des signes d'intolérance à type d'instabilité psychomotrice, d'agitation, de sentiment d'impatience dans les jambes, de tension nerveuse intérieure.

Selon RACAMIER, il existerait une dose optima et un seuil d'efficacité. Toute augmentation au-dessus de la dose optima semble thérapeutiquement inutile et fait courir le risque d'incidents secondaires. Il y aurait un seuil d'efficacité en-dessous duquel le traitement est inopérant.

Ceci étant dit, trois types de posologie sont habituellement adoptés :

- les doses courantes de 100 à 250 mg,
- les doses faibles de 50 à 100 mg,
- les doses fortes de 300 mg et au-dessus.

Certains auteurs (COIRAULT, LANIER, RACAMIER) ont fait ressortir que la dose utile était moindre chez les névrotiques que chez les psychotiques.

Conduite et durée de la cure -

Elle comprend une phase d'attaque, et une cure d'entretien. La majorité des auteurs fixent la durée du traitement d'attaque à environ trois semaines à un mois. Le délai d'apparition de l'amélioration varie de quelques jours à trois semaines ; le plus souvent, l'effet favorable se manifeste dès la première semaine. Certains, tel MONTASSUT, signalent la survenue d'amélioration parfois tardive à la huitième semaine.

Le mode d'administration le plus souvent adopté est d'abord la forme injectable à doses croissantes, à laquelle se substituent progressivement les dragées.

La cure d'entretien à doses réduites, 25 à 100 mg par jour, est unanimement considérée comme nécessaire. Sa durée, mal limitée, varie de quelques semaines à plusieurs mois.

Le passage du traitement d'attaque à la cure d'entretien est parfois marqué par un fléchissement de l'amélioration, transitoire, à condition de relever la dose au seuil d'efficacité.

ASSOCIATIONS -

Les associations fréquemment préconisées avec le TOFRANIL sont :

- le Nozinan

DELAY rapporte que des sujets, qui n'avaient pas montré d'amélioration avec le TOFRANIL seul, réagirent très favorablement à l'association avec le Nozinan. Dans certains cas, la contre-épreuve fut démonstrative.

- L'électro-choc et le TOFRANIL potentialisent leurs effets, à tel point que DELAY écrit que les dépressions qui résistent à la fois au Tofranil et aux chocs sont peu nombreuses. SHERR note aussi que le Tofranil renforce et accélère l'action de l'électro-choc.

De plus, le Tofranil permet de réduire le nombre des séances sismo-thérapeutiques. Dans sa communication princeps, KUHN avait déjà fait cette remarque. Nous reviendrons au passage consacré à la place de ce produit dans les thérapeutiques anti-dépressives, et sur l'efficacité comparative et les indications respectives de l'électro-choc et du Tofranil.

- Cure de sommeil

RACAMIER, qui a particulièrement étudié l'effet de cette association, rapporte que le résultat est meilleur que par l'un ou l'autre traitement appliqué isolément, et prouve son indication majeure dans les dépressions où prédomine l'anxiété.

De son côté MONTASSUT signale l'action favorable du Tofranil au cours d'une cure de sommeil.

Enfin, le TOFRANIL est considéré par certains (LAMBERT, KUHN) comme un adjuvant utile de la psychothérapie chez les névrosés. KUHN déclare que le Tofranil est indiqué pour combattre les troubles affectifs ou l'angoisse apparue en cours de psychothérapie, et aussi pour compléter la résolution de conflits affectifs. De leur côté, LAMBERT et RACAMIER disent la nécessité d'une psychothérapie consécutive à la cure de Tofranil chez les déprimés névrotiques. " Il ne suffit pas, dit RACAMIER, de lever les inhibitions, il est nécessaire de guider par une psychothérapie le malade vers une nouvelle orientation de ses énergies psychiques ". Cette suggestion permet de saisir une des raisons possibles du moindre succès du Tofranil dans les dépressions névrotiques par rapport aux dépressions endogènes.

Par ailleurs, GUYOTAT et PERRIN rapportent que l'association du Tofranil avec le Témentil est favorable dans certains cas de mélancolie délirante.

Signalons enfin l'association du Tofranil avec les barbituriques, en cas d'insomnie, et avec le méprobamate.

Nous aborderons maintenant l'étude des résultats obtenus par le TOFRANIL dans les troubles mentaux proprement dits.

Nous rappellerons d'abord les résultats émanant des diverses publications relatant les expérimentations cliniques et les expérimentations animales, ensuite nous rapporterons l'expérience effectuée dans le Service.

RESULTATS CLINIQUES à travers les publications, exposés en fonction des catégories nosologiques -

I - LES ETATS DEPRESSIFS :

Nous distinguerons, d'une part les dépressions proprement dites, caractérisées sur un plan sémiologique par la dominance d'un trouble de l'humeur, d'autre part les épisodes dépressifs au cours des autres états psychiatriques (délire, schizophrénie, démence, etc..), la dépression étant dans ce cas, non plus essentielle, mais épiphénoménale.

. - Dépressions proprement dites :

Etant donné les différences d'efficacité du Tofranil selon les catégories nosologiques d'états dépressifs, nous pensons qu'il est logique de rappeler les problèmes posés par la classification de ces états.

La distinction nosographique est dans son ensemble assez mal structurée. La multiplicité des propositions nosologiques en est une preuve. La diversité des étiquettes à propos du même malade traduit l'ambiguïté des concepts.

Toutefois, une catégorie de dépressions est assez bien délimitée : il s'agit de la dépression endogène qui comprend deux formes :

- la mélancolie, généralement intégrée à la psychose maniaco-dépressive, même dans le cas d'un accès unique,
- la mélancolie d'involution ; mais déjà, l'individuali-

sation de cette forme clinique est discutée. En France, on reconnaît en général l'autonomie de la mélancolie d'involution. Par contre, en Allemagne, la tendance est d'englober celle-ci dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive.

Quant aux autres dépressions dites exogènes, leur différenciation est mal précisée. On distingue habituellement les dépressions névrotiques des dépressions réactionnelles et d'épuisement ; mais ainsi que l'a écrit PICHOT : " la limite entre dépression réactionnelle et dépression névrotique est très fluide et dépend de la valorisation relative des facteurs terrain névrotique et traumatisme ".

Résultats dans la mélancolie

La concordance des résultats statistiques, oscillant dans de faibles limites entre 70 et 80%, mesure l'ampleur de l'efficacité du Tofranil sur la mélancolie. Enumérons les résultats statistiques d'expérimentations entreprises sur une large échelle : BERTAGNA, sur 400 cas de dépressions, compte 75% de succès dans la mélancolie. DELAY, sur 170 cas de dépressions : 67 à 75% - KAMERER, sur 55 cas, 70% - KUHN, sur 500 cas, 75 à 80% - HOOF, sur 120 malades : 75%.

Cependant BARUK, sur 16 syndromes mélancoliques, dont 5 d'évolution ancienne, observe 7 améliorations très importantes - 4 échecs - 5 aggravations. Notons que son expérimentation a été menée à doses faibles : 100 à 150 mg.

Les résultats en fonction des formes cliniques de mélancolie ont été précisés surtout en ce qui concerne la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. Dans l'ensemble, une efficacité légèrement moindre, dans la mélancolie d'involution, est reconnue.

En ce qui concerne les formes symptomatiques, peu d'informations ont été communiquées. Dans la mélancolie anxieuse ont été notées parfois une aggravation de l'anxiété et de l'agitation motrice.

A propos de la mélancolie délirante, BERGOUIGNAN note la réduction de l'anxiété et de la dépression, sans réduction de l'activité délirante. CREMIEUX signale un échec dans une forme délirante, une amélioration symptomatique dans une forme avec délire de négation. GUYOTAT et PERRIN précisent que l'association Témentil-Tofranil est profitable là où prédomine le délire.

D'un autre côté, KAMERER constate 7 améliorations très importantes et une amélioration satisfaisante sur 9 cas de mélancolie délirante. LANTER signale 3 guérisons sur 3 cas de mélancolie délirante, et soutient que les trois formes de mélancolie sont également sensibles.

Ces résultats entrevus concernent l'action du Tofranil sur l'accès mélancolique. Son influence sur les récurrences est mal connue ; un recul de temps est sans doute nécessaire. Le mode d'action du Tofranil, généralement considéré comme suspensif, laisse pour le moins entendre que des rechutes peuvent se produire après l'arrêt de la thérapeutique. Peuvent-elles survenir au cours d'une cure d'entretien bien conduite ? La question reste en suspens. CARGNELLO, sur 30 cas suivis pendant 6 mois, observe après la fin du traitement, la persistance de 15 améliorations.

Efficacité du Tofranil dans les dépressions névrotiques.

Dans ce domaine, l'adhésion est moins unanime. Dans l'ensemble, les auteurs font état de résultats favorables atteignant environ 50% ; BERTAGNA : 50%, DELAY : 55%, KAMERER : 45%. Signalons en particulier que FOUKS, dans son expérimentation menée à fortes doses, et portant sur 40 cas graves de dépressions névrotiques et mélancoliques récidivantes et difficiles à améliorer, conclut que les malades qui ont semblé le plus bénéficier du traitement ont, en règle, été les névrotiques.

Certains, notamment BONDUELLE, CARGNELLO, LAMBERT, rapportent des résultats décevants. RACAMIER relate que le Tofranil

apporte des résultats partiels médiocres ou nuls chez des malades qui présentent une névrose caractérisée, ou font une dépression surajoutée. KIELHOLZ affirme que les dépressions névrotiques appartiennent à la psychothérapie.

Examinons de plus près les cas détaillés :

BARUK, sur 3 névroses obsessionnelles, note trois améliorations importantes avec diminution des obsessions dans un cas.

BONDUELLE, sur 23 dépressions névrotiques traitées, mentionne 10 améliorations passagères avec amélioration thymique, sans modification structurale de l'état névrotique.

CARGNELLO constate des résultats décevants, en particulier dans les syndromes phobo-obsessifs.

CREMIEUX signale une guérison de dépression hystérique, une amélioration importante d'une psychasthénie, l'aggravation d'une névrose obsessionnelle.

GAYRAL, sur 6 cas d'obsession, sans dépression précise-t-il, note 4 succès et 2 demi-succès, et il ajoute que l'obsession demeure, mais neutralisée.

LAMBERT indique un échec à propos d'une névrose obsessionnelle, mais constate des résultats intéressants dans l'hypocondrie.

LANTER, sur 22 cas de dépressions névrotiques, signale des améliorations sans modification de la structure névrotique.

MONTASSUT fait état de 3 succès dans trois cas de psychasthénie, avec détachement des obsessions et abandon du rituel obsessionnel les accompagnant.

Cette fastidieuse énumération a servi à mettre en évidence la discordance des résultats dans les dépressions névrotiques. Cette discordance fait peut-être ressortir la nécessité d'une meilleure classification des états névrotiques ; d'autre part, elle permet de reconnaître que, dans ces états, le Tofranil reste utilisable ; mais sans doute est-il nécessaire d'orienter par une psychothérapie les modifications suscitées par le médicament.

II - EFFICACITE DU TOFRANIL EN DEHORS DES DEPRESSIONS PROPREMENT DITES :

Sur ce point, les informations sont plus rares.

Dans la SCHIZOPHRENIE les résultats sont divers.

KAMERER n'a constaté aucun résultat chez 6 schizophrènes qui ont reçu pendant quinze jours 6 à 12 dragées de Tofranil.

KIELHOLZ signale, sur 5 cas de schizophrénie, 3 améliorations suivies de rechute.

KUHN, qui a essayé le produit sur 200 schizophrènes, reconnaît au Tofranil une action certaine, mais très irrégulière.

LANTER constate, dans 13 cas, deux augmentations de la dissociation, les autres cas restant inchangés.

LANGLOIS cite des améliorations spectaculaires dans 3 états dépressifs atypiques où domine la dépression, non seulement amélioration de l'humeur, mais aussi de l'activité idéative, de l'affectivité, du tonus intellectuel, de la mimique, de l'élan vital. Selon les propres termes de l'auteur " il n'y a pas eu seulement retour du sentiment d'euphorie, mais aussi une réinsertion progressive du sujet, une reprise de l'élan vital et de l'activité pragmatique, un retour des intérêts affectifs et enfin, la réduction des éléments discordants ".

Dans les DELIRES :

LANTER, sur 8 cas de délires chroniques avec accès dépressifs et anxieux, relate 3 cas d'exacerbation du délire, avec hyperesthésie agressive, et 3 cas non influencés. De même dans les bouffées délirantes, l'auteur conclut à un résultat médiocre.

RACAMIER considère qu'en cas de délires **bien constitués** ayant leur origine dans des bouffées dépressives, le Tofranil, associé aux neuroleptiques, est utile.

A propos de la MANIE, alors que l'on connaît les possibilités d'inversion de l'humeur sous l'action du Tofranil, il est

intéressant de noter que LANTER a essayé ce produit dans trois cas, sans constater l'accentuation des troubles ; il en conclut que le Tofranil est sans efficacité s'il n'y a pas d'inhibition morbide.

Enfin, signalons que BERTAGNA a obtenu 5 bons résultats sur 6 cas de syndromes subjectifs de traumatisés.

En dehors des états mentaux, les deux dérivés de l'imino-dibenzyl, le Tofranil et le 8307 R.P. ont été utilisés par SIGWALD, conjointement à un traitement anti-parkinsonien, contre l'AKINESIE PARKINSONIENNE, dans 17 cas. L'auteur conclut que l'administration de ceux deux dérivés de l'imino-dibenzyl a permis d'améliorer de façon presque constante l'akinésie parkinsonienne, symptôme généralement rebelle à toute thérapeutique.

RENSEIGNEMENTS TIRES DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE -

BARUK, expérimentant le Tofranil sur le Macacus Rhésus, en fonction des doses, décrit les faits suivants :

- pour des doses de 7, 11, 20 et 30 mg par kilo de poids, il se produit une phase d'excitation, et apparaît une véritable agitation psychomotrice avec irritabilité.
- pour des doses de 35 mg se manifeste une courte période de catalepsie avec négativisme et persévération des attitudes, à laquelle fait suite rapidement une période de parésie, une incoordination motrice avec dysmétrie, tremblement intense et généralisé.
- pour des doses de 40 mg par kilo de poids surviennent des crises comitiales évoluant vers un état de mal entraînant la mort avec, dans les périodes intercalaires, une attitude neurologique de décébration.

L'auteur rapproche ces faits expérimentaux de ceux observés en clinique humaine où, pour des doses fortes, on peut voir apparaître des signes d'intolérance ; nous les avons cités au chapitre concernant la posologie.

Van METER et ses collaborateurs ont étudié l'action du Tofranil sur le cortex, par la méthode des potentiels évoqués, à la suite de l'excitation du nerf sciatique du lapin. Les auteurs enregistrent une réaction plus forte dans le cortex sensitivo-moteur de l'animal soumis au tofranil. Ils constatent la présence d'ondes de pointe dans l'hippocampe et les noyaux amygdaliens ; ces pointes s'étendent à d'autres parties du cerveau, et aboutissent à une crise convulsive si la dose est trop forte.

Les auteurs concluent que le Tofranil rend le cerveau plus susceptible vis-à-vis des stimuli périphériques.

Dans un autre ordre d'idées, SIGG, étudiant sur diverses espèces animales l'action du Tofranil sur les systèmes périphériques autonomes, respiratoires et cardio-vasculaires, relate que l'effet le plus digne d'attention s'est exercé au niveau du système adrénergique périphérique, et avance l'hypothèse que l'action anti-dépressive est due à une sensibilisation des synapses adrénergiques des formations réticulaires du tronc cérébral.

-O-O-O-

Nous allons maintenant relater l'expérience que nous avons faite dans un service peuplé de malades chroniques.

METHODES ET TECHNIQUES

Nous avons essayé le Tofranil chez une centaine de malades ; nous avons retenu 67 cas, dont 40 hommes et 27 femmes, les autres cas ayant été éliminés de notre étude pour des raisons diverses (observations insuffisamment rigoureuses, doute sur l'absorption du médicament pour certains malades, ou irrégularité des prises).

Une notion importante doit être mise en relief, l'ANCIENNETÉ de la maladie, ce qui permet une appréciation plus exacte des résultats. Or, l'évolution morbide de plus des 9/10^{es} des malades traités DEPASSE un an. C'est dire que la presque totalité de nos malades avaient déjà été soumis à l'action des diverses thérapeutiques psychiatriques, avec un résultat nul ou médiocre. Le tableau I exprime la répartition des malades traités, en fonction de leur âge et de l'ancienneté de la psychose. Il nous montre que 38 de nos sujets sont âgés de 30 à 40 ans, et que 16 sont d'un âge au-delà de 60 ans.

Au tableau II des résultats figure la répartition des malades par entité nosologique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Nous avons, bien entendu, utilisé des doses variables, sans jamais dépasser 200 mg. Au début des essais, l'apparition de certains cas d'agitation psychomotrice, d'accès confusionnels, survenant dans un service surpeuplé et mal conditionné pour des malades agités, nous a contraint à adopter des doses faibles dans la majorité des cas.

- doses inférieures ou égales à 100 mg par jour pour 45 malades, dont 33 à 75 mg.

- doses comprises entre 125 et 200 mg pour 22 malades.

DURÉE -

La durée du traitement a été :

- de 6 mois pour 34 malades, soit la moitié du nombre observé.

- de 1 à 3 mois pour 20 malades (14 de 2 à 3 mois).

- moins de 1 mois pour 5 malades.

- 10 mois pour 8 malades. L'effet qu'ils ressentait : " J'ai le cerveau plus clair, j'ai les idées moins embrouillées, j'ai plus de forces et de volonté qu'avant, je recommence à m'intéresser ", nous incite à prolonger chez eux le traitement. Une malade déprimée, intellectuellement très affaiblie et indifférente à l'ambiance, nous dit au moment où l'on envisage pour elle l'arrêt du Tofranil :
" Oh, cela me faisait pourtant du bien, ma mémoire est revenue ;

TABIEAU I - ANCIENNETE DE LA MALADIE ET AGE

	Moins de 3 mois	3 à 6 mois	6 mois à 1 an	1 an à 3 ans	3 ans à 5 ans	5 ans à 10 ans	au-delà de 10 ans	TOTAUX
70 ans et plus		1	1	2			1	5
60 ans				2	3	4	2	11
50 ans	1				1	5		7
40 ans			1	1	1	5	6	14
30 ans	1			2	5	11	5	24
20 ans et moins	1				4	1		6
TOTAUX....	3	1	2	7	14	26	14	67

TABLEAU II - BILAN PAR SYNDROMES

SYNDROMES	Nombre de cas	Très bonnes améliorations	Améliorations symptomatiques ou transitoires	Effet nul ou douteux	Aggravations
MELANCOLIE	11	4	5	1	1
DEPRESSIONS NEVROTIQUES	6	3	2		1
SCHIZOPHRENIE	30	0	10	12	8
DELIRE CHRONIQUE	6	0	2	4	
DEMENCES	2	0	1	1	
EPILEPSIE	5	0	0	4	1
DEBILITE	7		0	6	1
TOTAUX.....	67	7	20	28	12

avant, je n'allais jamais dans la cour, maintenant cela me plaît ".

ASSOCIATIONS -

Cette durée relativement longue des essais du Tofranil, nous a permis de l'utiliser tout-à-tour isolément, et en associations diverses. Nous avons pu apprécier, chez les mêmes malades, l'intérêt des différentes formules d'associations.

L'association que nous avons utilisée le plus fréquemment a été celle du Tofranil avec le NOZINAN, moins souvent avec le Largactil, plus rarement avec le témentil et le serpasil.

L'association avec le Nozinan nous a semblé très utile en cas d'instabilité motrice, d'anxiété et d'insomnie.

Nous n'avons rien noté de remarquable dans l'association avec le Largactil, le témentil et le serpasil.

Dans 5 cas, nous avons associé l'électrochoc au Tofranil. Cette association nous a paru efficace en cas d'insuffisance de l'une ou l'autre méthode isolée.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

Nous ne ferons que les signaler ici, nous réservant d'y revenir au chapitre qui leur est consacré.

- 10 examens ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES ont été pratiqués avant et pendant le traitement ; parmi les 10 malades examinés, il y avait 4 épileptiques soumis au Tofranil.

- 11 examens du LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN ont été faits avant et pendant le traitement.

Nous avons contrôlé l'évolution éventuelle du GRANULOGRAMME sous l'influence du traitement.

ANALYSE DES RESULTATS par entité nosologique avec exemples d'observations résumées.

Le tableau II dresse le bilan des résultats par syndromes.

I - MELANCOLIE -

Sur 12 cas, nous avons observé : 5 très bonnes améliorations, 7 améliorations symptomatiques ou transitoires ; aucun effet nul ou douteux, aucune aggravation.

Voici quelques observations caractéristiques :

OBS. n° 6 - Très bonne amélioration dans un cas de mélancolie délirante avec sub-agitation anxieuse.

Mademoiselle C... 56 ans, entre le 14 mai 1959 ; c'est son troisième internement ; les deux autres, d'une durée de 3 mois chacun, ont eu lieu respectivement en 1956 et 1958.

A son entrée, la malade est dans un état de catastrophe. La mimique exprime une anxiété douloureuse ; l'instabilité motrice traduit l'agitation à vide. Une certaine note de théâtralisme (supplications déclamatoires, profusion des explications concernant son indignité, introspection presque logorrhéique) s'ajoute à cette présentation.

Elle nous exprime très spontanément un délire d'auto-accusation. L'explication d'une grande partie de son passé s'intègre dans une conception délirante, où des épisodes banaux prennent la valeur de fautes énormes. Elle se considère comme une matricide parce qu'elle a insuffisamment soigné sa mère ; elle est voleuse, car un jour elle lui a pris un dé à coudre sans l'en avertir. Elle craint qu'il n'arrive du mal aux autres par sa faute. A propos d'une aiguille à coudre cassée, elle cherche dans son passé si elle n'a pas fait de mal aux autres avec des aiguilles. Elle se reproche des confessions sacrilèges, se dit damnée sans rémission. En somme, tout son vécu prend pour la malade la signification de faute grave. En conséquence, elle appelle sur elle le châtiment ; sa place est, non pas à l'Hôpital, mais sur l'échafaud. Le délire est assertif ; il n'y a aucune hallucination. Par ailleurs, il n'y a aucune altération du fonds mental.

Le TRAITEMENT est entrepris le 16 Mai 1959. La malade reçoit du Tofranil à doses croissantes. Le 10ème jour : 47 ampoules ont été administrées. Le 11ème jour, elle est mise à 3 dragées, soit 75 mg par jour, pendant un mois, c'est-à-dire jusqu'au 23 Juin 1959.

RESULTATS: Le 29 Mai, soit 13 jours après le début du traitement, débute l'amélioration. La conviction délirante est entamée ; la malade commence à douter, se demande s'il ne s'agit pas " d'idées qu'elle se fait ". Le délire n'est plus actualisé. L'anxiété diminue, et la subagitation disparaît. L'amélioration progresse ; le délire est critiqué, et en une dizaine de jours, toute la symptomatologie morbide que nous avons décrite disparaît totalement.

Le traitement prend fin le 23 juin. La malade, revue le 11 juillet, nous déclare que le Tofranil l'a rendue " plus active, plus dynamique, et a renforcé sa mémoire ". " Avec le Tofranil (nous citons la malade), la remémoration était plus facile spontanément et volontairement, les idées s'enchaînaient mieux, c'était plus léger.

Depuis l'arrêt du Tofranil, j'ai plus de difficulté à retrouver les mots, par exemple certains mots doivent être cherchés avant de surgir, il y a comme une reprise de la fatigue ".

La malade est sortie le 13 juillet 1959. Depuis, nous ne l'avons pas revue.

OBS. N° 1 - Elle fournit un exemple d'échec total dans un cas de mélancolie délirante chronique avec dimension mégalomaniacale (la malade se croit responsable de toutes les calamités de l'univers). Douleur morale, monothéisme, répétition incessante de propos auto-accusateurs. Subagitation motrice. Soulignons l'échec des autres thérapeutiques médicamenteuses, ainsi que de l'électrochoc.

Malade de 65 ans, internée pour la troisième fois le 1er septembre 1959. Dans ses antécédents lointains, on retrouve une longue phase délirante du même type, pour laquelle la malade a été hospitalisée de 1934 à 1946. Le deuxième internement, beaucoup plus récent, a duré environ un an.

L'auto-accusation qui s'exprime selon des formes assez stéréotypées, prend ici des proportions gigantesques, et se rapproche, par là-même, des délires paraphréniques. " Je suis une criminelle, je suis un poison mortel, j'ai fait les choses les plus horribles, je mène le monde à la ruine, à la mort ; combien sont déjà morts par ma faute ! ". Elle est responsable de tout, y compris des guerres : " tout le monde est victime ". Bref, il n'y a pas de par le monde une catastrophe dont elle n'ait sa part de responsabilité.

L'activité du délire envahit tout le champ de conscience ; chaque fait du présent alimente l'auto-accusation à propos de tout et de rien ; par exemple, une telle de ses voisines fait de la fièvre, c'est de sa faute ; une infirmière est malade, c'est encore de sa faute ; elle est responsable du récent séisme d'Agadir. Quant à l'extension du délire dans le passé, elle est sans limite, puisque remontant même avant sa naissance ; en effet, elle s'attribue une responsabilité dans la guerre de 1870 et la Révolution française ; quand nous lui objectons qu'elle n'était pas née, la réponse vient immédiatement : " c'était sans doute quelqu'un de mes ancêtres... ". Par contre, on ne retrouve pas chez elle d'idée d'immortalité, pas plus que des idées de négation. Bien entendu, elle mérite aussi le châtiment suprême, et c'est un scandale de s'occuper d'elle avec bienveillance ; son mari a appelé le docteur, mais elle voulait se rendre à la Police.

Le délire s'enrichit essentiellement par interprétation et par imagination intuitive. " Une petite fille à côté de moi chantait " Malbrough s'en va t'en guerre ", cela voulait dire que je suis une Malbroue, c'est-à-dire que je brouette tout en mal " ; ceci n'est pas un néologisme, c'est une expression employée dans sa région rurale pour désigner " quelqu'un qui va de travers ".

Par ailleurs, le fonds mental est, chez cette malade, relativement bien conservé.

TRAITEMENT : Cette malade a subi sans aucune efficacité 5 cures de Tofranil à des doses variant de 150 à 75 mg par jour ; une certaine fragilité cardio-vasculaire nous a empêché d'atteindre des

doses plus élevées ; la durée moyenne des cures a été de un mois et demi chacune.

L'association au Nozinan n'a rien modifié.

Nous aurions voulu associer au Tofranil l'électrochoc, mais une syncope alarmante au cours de sismothérapies antérieures, nous a fait renoncer à cette association.

Postérieurement aux cures de Tofranil, un traitement par le témentil, puis par le marsilid, n'a produit aucun effet.

OBS. N° 14 - Voici une amélioration transitoire dans un cas de mélancolie anxieuse d'involution avec automatisme mental d'allure obsessionnelle : " ça répète toujours dans ma tête, comme si j'étais commandée ; il faut que je meurs ". Anxiété, inertie, apathie, douleur morale. Réaction suicidaire.

Périodicité des accès. Extrême fréquence des rechutes, toujours identiques (12 internements antérieurs). Pas d'antécédent psychiatrique connu avant 1956.

TRAITEMENT : A son entrée, le 25 Juin 1959, la malade reçoit 150 mg de Tofranil par jour, pendant 2 mois. A partir de la 3ème semaine, nous avons associé du serpasil, en raison d'une hypertension modérée.

RESULTATS: Le 8ème jour du traitement commence une amélioration symptomatique. La malade est moins triste, converse davantage et parfois, sourit. L'amélioration progresse, mais lentement et inégalement ; l'inhibition cède plus rapidement que les troubles de l'humeur. L'obsession demeure, mais tourmente moins la malade.

Enfin, à la fin du traitement, la dépression a disparu totalement ; la malade a repris un **bon contact** et son élan vital ; elle est alerte, et manifeste de l'intérêt pour ses enfants, pour elle-même et la vie en général. Les obsessions sont moins fréquentes, et quand elles surviennent, elle ne s'en préoccupe pas.

La malade sort, mais rechute peu de temps après.

Une 2ème cure de Tofranil associé au Nozinan n'a eu aucune efficacité.

OBS. N° 2 - Elle nous montre un cas d'aggravation de l'anxiété avec apparition d'une cancérophobie, puis d'un comportement sthénique chez un mélancolique de 62 ans, légèrement anxieux et hypocondriaque, et chez qui domine l'inhibition.

Ce malade est interné depuis 4 ans ; son internement était précédé d'une tentative de suicide. De mauvaises conditions familiales et sociales ne facilitent pas chez lui la reprise des intérêts affectifs et vitaux. Signalons l'échec du Nozinan et de l'électrochoc.

Au cours d'une cure de Tofranil, portée à 8 dragées par jour, et malgré l'association au Nozinan, on assiste à l'exacerbation de l'anxiété, et à l'apparition d'une cancérophobie interprétative, due à une sensation de sécheresse de la bouche, et à la **constipation**.

La réduction à 4 dragées n'a pas suffi à réduire ces troubles. Ce n'est qu'avec 2 dragées que le malade s'est senti apaisé.

Dans un deuxième temps, et à cette dernière dose, l'inhibition psychomotrice a été remplacée par un comportement sthénique,

parfois agressif allant jusqu'à l'échange de coups avec ses voisins habituels.

L'arrêt du Tofranil a restitué le malade dans son attitude première.

OBS. N° 5 - Elle met en évidence un cas d'inversion de l'humeur dans une **psychose** maniaco-dépressive à évolution cyclique, après guérison rapide et totale d'un accès mélancolique.

La malade, âgée de 53 ans, entre le 9 Mai 1959 dans un état dépressif, avec aboulie, inertie, douleur morale, crainte de l'incurabilité de son état, et désir de la mort. Cénestopathie avec éléments de négation d'organe, idées d'auto-dépréciation.

" Je ne peux plus travailler, je voudrais pourtant bien, je n'ai plus ma volonté, plus goût à rien, plus bonne à rien, comme c'est un deshonneur, il vaudrait mieux être débarrassée...". Elle craint d'avoir une grave maladie ; sensations de brûlure dans la gorge, de picotements dans les yeux, d'intestins qui ne marchent plus, de coeur qu'elle ne sent plus : " il n'y a plus rien qui marche..".

Pas d'auto-accusation : " ce n'est pas de ma faute ".
Pas d'idées de suicide, mais désir de la mort. La pensée n'est pas ralentie, mais polarisée sur son malheur actuel et futur. Le fonds mental est normal.

Antécédents : 6ème internement. Episodes antérieurs d'excitation maniaque et d'accès mélancolique.

TRAITEMENT : Dès l'entrée, une cure de Tofranil, à dose journalière de 150 mg, est entreprise en injections pendant 12 jours. A partir du deuxième jour, la dose est abaissée à 75 mg per os, et associée à 12 mg de Nozinan.

RESULTATS : L'amélioration se dessine au bout de 10 jours et progresse très rapidement pour atteindre en quelques jours une guérison totale.

La cure d'entretien à 75 mg de Tofranil et 12 mg de Nozinan, se continue, quand, 40 jours après l'entrée, éclate un accès maniaque.

La malade est excitée, euphorique, familière ; les idées délirantes d'un accès antérieur réapparaissent avec la même précision, et une fidélité rigoureuse : " il y a huit ans, j'ai été emprisonnée à BEAUMONT avec X.. (illustre physicien qu'elle nomme) ; il m'a dit : " Je suis emprisonné parce qu'on m'accuse d'avoir donné aux Russes le secret de la bombe atomique. Ils ont fait toutes sortes d'expériences sur moi, au penthotal. J'ai réssuscité la fille (du physicien) ". Soulignons l'apparition de cette complication pour des doses modiques (75 mg).

II - DEPRESSIONS NEVROTIQUES -

Nous avons fait l'essai du Tofranil dans 6 cas de dépressions névrotiques, et avons constaté :



- 3 très bonnes améliorations,
- 2 améliorations symptomatiques, ou transitoires,
- aucun effet nul, ou douteux,
- une aggravation.

OBS. N° 4 - Exemple d'une névrose obsessionnelle très anxiogène, très fortement améliorée.

Madame D..., 55 ans, entre dans le Service en avril 1959. Elle est très anxieuse ; l'anxiété s'accompagne du cortège somatique de l'angoisse (sensation de serrement dans la gorge, d'estomac qui se noue, de palpitations cardiaques). Elle est assiégée d'obsessions phobiques : " j'ai peur qu'il arrive un malheur, peur d'avoir mal dans le train, peur de la foudre ; c'est des idées fixes que je n'arrive pas à chasser ". La malade reconnaît l'absurdité de ses idées, et son incapacité à les chasser. Difficulté à concentrer l'attention (il lui fallait faire un très gros effort pour réfléchir). Incapacité pragmatique, vérification des actes. Elle exerce depuis longtemps la profession de comptable, et ces derniers temps elle contrôlait ses comptes trois ou quatre fois, tout en conservant, après ces multiples contrôles, la peur de s'être trompée, qu'elle reconnaît absurde et dénuée de tout fondement.

Dans ses antécédents, on retrouve quatre internements en l'espace de 4 ans ; ceci nous montre la précarité des améliorations obtenues, d'autant plus que le premier internement a duré environ deux ans, de 1949 à 1951, les trois autres un mois et demi en moyenne ; par contre, entre le quatrième et le dernier internement, il s'est écoulé un espace de six ans, de 1953 à 1959.

TRAITEMENT : La malade reçoit dès l'entrée du Tofranil en injections à doses progressives, jusqu'à 100 mg atteints le troisième jour, et maintenus pendant 3 semaines.

RESULTATS : Une semaine après le début du traitement, l'anxiété et les obsessions ont disparu ; le pouvoir de concentration et la fluidité intellectuelle sont retrouvés ; la malade trouve " que son cerveau est plus éclairci ".

L'amélioration persistait, aussi constante et totale, jusqu'à la sortie un mois après le début du traitement.

OBS. N° 12 - Voici un autre cas de psychasthénie, transitoirement améliorée chez une femme de 76 ans, au long passé psychiatrique. En effet, le premier internement remonte à 1942, le dernier à 1950. Ce quatrième internement dure donc depuis 10 ans.

En outre, l'intérêt de cette observation est aussi de montrer l'apparition d'une phase d'hypomanie prononcée chez cette vieille psychasthénique, au sujet de laquelle il n'y avait pas de notion de personnalité maniaco-dépressive.

Cette malade est constamment adynamique, apathique, asthénique ; elle supporte douloureusement son incapacité à " ne pas être

comme les autres " ; elle constate avec regret son aboulie. Le sentiment d'étrangeté est un de ses tourments habituels. Le niveau mental est relativement bien conservé ; tout au plus peut-on noter un léger affaiblissement intellectuel, compte tenu de l'âge de la malade.

TRAITEMENT ET RESULTATS : A partir du 22 Juin 1959, la malade reçoit 75 mg de Tofranil par jour, per os.

Trois semaines après, une amélioration s'installe ; la malade reprend une activité dans le cadre du pavillon d'hospitalisation, participe à de courtes sorties au dehors, toutes choses qu'elle ne pratiquait plus depuis longtemps ; non seulement elle renoue des contacts avec d'autres malades, bien plus, elle anime les conversations. Elle remet une note de coquetterie dans sa présentation, ce dont elle n'avait plus cure. Elle s'ouvre de plus en plus à la vie extérieure et écrit plusieurs fois par jour à ses enfants, ce que depuis plusieurs années elle n'avait jamais fait, ne ressentant ni le courage, ni le désir de répondre à leurs lettres.

Cette très notable amélioration dure depuis un mois quand, à partir du 2 août 1959, alors que la posologie n'a pas été modifiée (elle est toujours de 75 mg par jour) se constitue un accès d'hypomanie prononcée ; la malade devient subexcitée, presque logorrhéique, frénétique dans son activité, se mêlant à toutes sortes de problèmes ne la concernant pas ; de plus, elle est insomniaque.

Dès lors, la dose de Tofranil est abaissée à 50 mg ; en même temps, on lui associe un demi comprimé de Nozinan à 0,025.

En une semaine l'hypomanie rétrocede, et la malade revient au niveau d'amélioration antérieure, sans toutefois l'atteindre tout-à-fait.

Cette troisième phase dure environ un mois, au bout duquel la malade redevient inactive, inerte, apathique et triste.

Nous montons alors la dose de Tofranil à 150 mg, en maintenant les 12 mg,5 de Nozinan ; mais la malade reste dans le même état, et le traitement est abandonné le 29 Octobre 1959.

Nous entreprenons une nouvelle cure le 1er décembre 1959, à raison de 75, puis 100 mg de Tofranil, associé cette fois à un quart de comprimé de Nozinan.

Une nouvelle amélioration survient, mais moins nette que la première. L'élan vital réapparaît, mais atténué.

Cette phase se maintient deux mois environ, et fait place, au cours du même traitement, à une rechute, sans qu'on puisse invoquer l'influence de situation traumatisante.

OBS. N° 15 - Ce cas se situe nosographiquement à la limite de la mélancolie et de la dépression névrotique. Il présente un grand intérêt à plus d'un titre : non seulement parce qu'il montre le développement d'un syndrome d'automatisme mental en cours de traitement, avec aggravation importante de l'état dépressif, mais aussi parce qu'il pose une fois de plus le problème débattu du passage de la névrose à la psychose, lequel renvoie au problème fondamental de la destruction de la personnalité.

Il s'agit d'une malade de 69 ans, qui est hospitalisée pour la première fois le 1er août 1959.

Elle présente de l'anxiété et de la douleur morale, un ralentissement idéo-moteur, des obsessions idéatives, de l'ambivalence, un état de doute évoquant la " folie du doute " des anciens auteurs. La conscience de l'état morbide est totale. " J'ai dans la tête des idées contradictoires, je manque de confiance, je sens peser sur moi des choses abracadabrantes ".

TRAITEMENT ET RESULTATS : La malade reçoit à l'entrée 50 mg de Tofranil, et 25 mg de Nozinan.

Après une semaine de ce traitement, on assiste à l'aggravation de l'anxiété, à un refus d'aliments ; la malade est au bord du délire : elle a " peur de faire mourir ses enfants... elle sent qu'elle est damnée ". Elle a ainsi franchi la limite, elle est dans la mélancolie. En effet, le doute, l'ambivalence, le sentiment de l'absurde irréalité du contenu des obsessions ont disparu.

En même temps apparaît une réaction cutanée, faite d'un placard rouge, chaud, légèrement oedématisé, couvrant le nez, et s'étendant latéralement en ailes de papillon ; cette éruption, par son aspect dermatologique, ressemble tout-à-fait à un érysipèle de la face ; il n'y avait pas le syndrome infectieux l'accompagnant.

Le traitement est arrêté et la malade reste déprimée, anxieuse, avec de brefs intervalles d'amélioration.

Il est repris le 23 septembre, d'abord à 50 mg, puis à 100 mg de Tofranil, associé à partir du 8ème jour, à 0,025 de Nozinan.

Vers le 25ème jour de cette reprise thérapeutique, on voit se constituer :

- un syndrome d'automatisme mental, fait d'hallucinations psychiques, sous forme d'interdictions, de défense d'agir : " La vie est un calvaire " ; on lui reproche sans arrêt tout ce qu'elle fait, on lui défend de parler, de manger, de prendre des médicaments, on l'empêche d'uriner, on lui dit : " Tu vois que c'est plus fort que le docteur ".

Le Nozinan est supprimé le 1er Novembre, et remplacé par 1 comprimé de témentil. En même temps, on abaisse la dose de Tofranil à 50 mg. Les troubles signalés persistent avec la même intensité.

L'arrêt du Tofranil a lieu le 11 Novembre 1959 ; le témentil est maintenu, associé à 6 mg de Nozinan.

Le 6 décembre 1959, c'est-à-dire une quinzaine de jours après l'arrêt du Tofranil, la malade se sent beaucoup mieux ; elle est détendue, active, sociable, heureuse des projets de sortie. Elle ne présente plus de phénomènes délirants.

OBS. N° 17 - Voici un exemple de dépression névrotique hypocondriaque, ou névrose de conversion, très améliorée par le Tofranil à doses faibles, associé à du Largactil.

Madame G..., 35 ans, entre dans le service le 12 Août 1959. Le tableau qu'elle présente est dominé par l'hypocondrie avec son cortège habituel de récriminations incessantes, qu'accompagnent des signes dépressifs modérés et véritablement au second plan du tableau sémiolo-

gique. Elle a présenté antérieurement des signes de la série hystérique (sensation de paralysie dans les bras, syncopes) ; " il y avait certains repas où ma main ne fonctionnait pas, et mon mari devait me donner à manger ". A cela, s'ajoutaient des signes de la série psychasthénique : indécision, dubitation, incapacité d'agir, contrôle des actes, propension à l'introspection.

Cet état aurait débuté en 1958, à la suite d'un accouchement, et aurait évolué depuis avec de sensibles oscillations en bien et en mal.

TRAITEMENT : Un traitement au Largactil a été pratiqué jusqu'au 1er Septembre 1959, sans résultat ; ce traitement est maintenu et associé à 50 mg de Tofranil.

RESULTATS : En 3 semaines, une amélioration s'est installée ; la malade cesse ses récriminations incessantes, adopte un habitus aimable et se hisse à un léger niveau d'activité. Elle ne parle plus de ses malaises, qu'elle reconnaît en partie disparus, en partie atténués.

OBS. N° 13 - Il s'agit encore d'un deuxième cas de revendications hypochondriaques, transitoirement amélioré par le Tofranil, et suivi d'une rechute irréversible.

Il faut dire que la précarité de l'état physique de cette malade ne nous a pas permis de pousser les doses au-delà de 100 mg.

Cette malade de 65 ans, hospitalisée depuis 4 ans (nous ne comptons pas quelques brèves sorties suivies rapidement de rechutes) a été améliorée pendant environ trois semaines. Elle avait repris une bonne humeur, était devenue plus sociable, et se sentait en meilleure santé ; cette dernière assertion était vraiment caractéristique, venant d'une malade aux revendications hypochondriaques incessantes et constamment renouvelées.

III - SCHIZOPHRENIE -

Nous avons essayé le Tofranil dans 30 cas de schizophrénie. Nous précisons qu'il s'agit de schizophrénie confirmée par l'évolution.

En effet, parmi nos 30 cas, AUCUN début de schizophrénie ne remonte à MOINS DE 3 ANS. Les chiffres extrêmes sont 3 ans et 15 ans ; pour 17, sur ces 30 malades, l'évolution se situe entre 5 et 10 ans ; pour 7 malades elle est inférieure à 10 ans.

Nous avons observé :

- 10 améliorations symptomatiques, ou transitoires,
- 12 effets nuls ou douteux,
- 8 aggravations,
- aucune très bonne amélioration.

OBS. N° 3 - Ce cas fournit l'exemple d'une amélioration partielle dans un cas de schizophrénie évoluant depuis 11 ans, chez un malade âgé de 34 ans, qui se présente inerte, figé dans ses attitudes, sans signe de catatonie, apragmatique, autistique. La perte de l'élan vital est totale. Au cours d'une conversation, il ne parle jamais spontanément, mais le contenu des réponses est bien adapté, pertinent, quelquefois paradoxal ; on note des barrages et des stéréotypies de l'expression verbale. Pas de désagrégation du fonds mental intellectuel. Le malade est inhibé. L'arriération affective, de type infantile, est manifeste : " Je suis encore trop jeune (il a 34 ans) pour songer au mariage... je ne sais pas si mes parents m'autoriseraient ".

Signalons l'agressivité de ce schizophrène envers sa mère.

TRAITEMENT : Le malade a reçu du Tofranil le 26 Avril, pendant 2 mois et demi, à raison de 150 mg injectable par jour, pendant 3 semaines, puis 100 mg per os.

RESULTATS : Ils se manifestent 15 jours après le début du traitement. L'autisme, loin de disparaître, régresse très sensiblement ; une reprise d'activité en ergothérapie est rendue possible. Sur le plan intellectuel, nous remarquons une augmentation d'efficiences du cours de la pensée. Il n'y a plus de barrages, les réponses sont non seulement plus rapides, mais plus abondantes, et le malade parle plus spontanément. Cependant l'idéation reste limitée. De même la perte de l'élan vital et l'indifférence affective demeurent.

OBS. N° 11 - Cet exemple nous montre, d'une part l'aggravation d'un délire paranoïde sous l'action du Tofranil, d'autre part, il souligne l'utilité de l'association de l'électrochoc au Tofranil.

Madame M..., âgée de 33 ans, en est à son deuxième internement depuis 1958. Son premier internement a eu lieu de 1954 à 1956.

Au cours de l'entretien, elle soliloque. Elle est lointaine, figée, soignée dans sa tenue ; un " comment... comment " sert invariablement d'intermédiaire entre nos questions et ses réponses. Son langage est énigmatique et exprime un délire paranoïde à thèmes polymorphes de persécution et d'abandon, dans lequel il est impossible de retrouver le moindre lien de logique rationnelle. Elle a des hallucinations ; sont-elles auditives ou psychiques ? Nous ne le savons pas ; qu'importe, on l'insulte : " fille de catin " lui dit-on. Elle extériorise son délire avec le sourire, sans aucune tonalité émotionnelle. Enfin, cette malade présente un syndrome de dépersonnalisation. Elle parle d'elle à la troisième personne. Ceci mesure le degré de dissociation. Sur le plan de l'activité, elle est apragmatique et calme, avec cependant des impulsions.

TRAITEMENT ET RESULTATS : Elle reçoit du Tofranil le 24 février 1959, à raison de 75 mg per os.

Rapidement, en l'espace de quelques jours, elle entre dans un état d'agitation psychomotrice, tandis que les idées de persécution se multiplient, marquées de l'ambivalence schizophrénique (son mari veut la décapiter, puis c'est elle qui veut décapiter son mari). On supprime le Tofranil.

Le 2 Octobre 1959, le Tofranil est repris, en association avec 14 séances d'électrochoc, d'abord à 75 puis à 100 mg.

Une amélioration apparaît. Le syndrome de dépersonnalisation a disparu. La malade parle d'elle à la première personne ; elle reprend des contacts, converse avec cohérence, et les lettres qu'elle écrit à sa famille sont relativement correctes, alors qu'avant elle reflétaient l'incohérence schizophrénique. De même, elle reprend une activité. Cependant, elle a toujours quelques idées délirantes de substitution d'enfant (son fils n'est pas son vrai fils).

Le 6 Décembre 1959, nous suspendons la sismothérapie, et nous abaissons la dose de Tofranil à 75 mg.

En l'espace de 3 jours, le 9 décembre 1959, la malade rechute dans un état semblable à celui que nous avons vu surgir lors de la première cure de Tofranil. La malade est dans un état d'agitation incohérente, insomniaque, et éclaire que les Allemands vont la fusiller.

Après l'arrêt du Tofranil, la malade est revenue à l'état que nous avons décrit au début de cette observation.

OBS. N° 10 - Voici un autre cas de schizophrénie, qui a bénéficié momentanément de l'association de l'électrochoc avec le Tofranil.

Mademoiselle D..., 33 ans, a débuté dans la schizophrénie il y a 12 ans ; elle se présente apathique, indifférente, donne l'impression d'être anidétique. Il n'y a aucun contact, elle est en semi-mutisme, repliée sur elle-même et morose.

TRAITEMENT ET RESULTATS : Une première cure de Tofranil à 75, puis à 125 mg, ne produit aucun effet.

Deux mois après, alors que l'état de la malade n'a pas varié, nous réintroduisons le Tofranil, associé cette fois à 11 séances d'électrochoc.

Quelques heures après la première sismothérapie, une amélioration se dessine (nous précisons que cette malade a eu antérieurement des électrochocs), et rapidement, la malade devient souriante, prend part à des activités diverses, à tel point qu'elle s'en va travailler toute la journée hors du pavillon. Elle parle peu, répond aimablement.

Cette amélioration a duré deux mois et, alors que la malade était au même traitement, la rechute s'est produite.

OBS. N° 19 - Cette observation d'un schizophrène nous montre la transformation d'un état de dissociation, avec indifférence, apragmatisme et forte inhibition, en un état de revendication délirante, sthénique et cohérente se déroulant sur un fonds mental amélioré.

Monsieur S... 30 ans, est interné pour la deuxième fois depuis 1956. Le premier internement a eu lieu de 1953 à 1954.

La façon d'être du malade dénote un ralentissement idéomoteur marqué. Il se déplace avec lenteur, nonchalance, s'assied, et garde tout le temps de l'entretien une attitude voûtée et immobile ; il n'y a pas de signe d'opposition, pas de catatonie.

Il est silencieux, mais répond aux questions posées, et sans réticence. Les réponses sont lentes, faites sur un ton monotone, entrecoupées de barrages.

L'indifférence affective est manifeste. Sur un ton indifférent, il nous répond " qu'il ne sait pas si sa mère est vivante ou

morte, puisqu'il ne reçoit pas de courrier ".

Il est relativement conscient de son état : " j'ai été interné parce que ça n'allait pas dans ma tête ". Il ressent sa dissociation : " ça se passe comme si je n'étais plus maître de moi ... je ne peux pas rester sur une idée, une autre idée se met à la place.. Je sens que je n'ai pas beaucoup de forces, c'est comme si c'était vide en moi ".

TRAITEMENT : Le malade reçoit le 18 Septembre, 75 mg de Tofranil per os ; le traitement sera maintenu tout le reste de la cure, à cette dose modique, et associé à 150 mg de Largactil qui avait été prescrit 4 mois avant.

RESULTATS : Environ un mois après l'entrée en action du Tofranil, des modifications importantes apparaissent et s'accroissent. Le ralentissement idéo-moteur disparaît, il n'y a plus de barrage, ni de flou de la pensée, le langage est facile, spontané, abondant et cohérent.

La discordance idéo-affective semble avoir disparu. Les idées exprimées sont sous-tendues par une tonalité émotionnelle. Le ton variable du langage se module sur le contenu de la phrase. Le geste et la mimique adéquats accompagnent la parole. Le contact est bon.

Sur ce fonds mental, extraordinairement modifié, est apparu un délire beaucoup plus proche de la systématisation délirante que de l'énigme paranoïde.

Le malade récrimine avec une sthénicité remarquable contre " sa mère qui l'a fait enfermer, pour s'emparer de l'argent qu'il avait gagné au dehors par son travail de boucher... elle y est parvenu en complotant avec les médecins, en les soudoyant... J'aurai ma revanche un jour, j'en ai marre d'être dans la depuis des années ".... " Des projets dans la vie ? J'peux pas en avoir, je n'ai plus d'argent, comment voulez-vous que je m'installe, et il y a aussi ma santé qui s'est affaiblie avec tous les coups que j'ai reçus (allusion à un syndrome d'influence)... on m'a trifouillé le cerveau ". Nous précisons que toutes ces réflexions sont faites avec colère et amertume. Le malade présente aussi des impulsions.

Après arrêt du Tofranil et le maintien du Largactil à la même dose, l'état du malade se modifie peu à peu, jusqu'au retour à un état voisin de l'état initial, avec cependant un reste de bribes délirantes, mais cette fois-ci, très paranoïde.

Nous avons classé ce cas dans la rubrique des aggravations, à cause de la présence du délire ; mais nous pensons que les modifications du fonds mental, sous l'action du Tofranil, méritaient une meilleure annotation.

OBS. N° 9 - Elle concerne un schizophrène de 40 ans, malade depuis 10 ans, qui a fait un état d'onirisme au cours d'un traitement par le Tofranil.

Alors qu'il bénéficiait d'une action favorable du médicament, aux doses de 75 à 125 mg per os depuis 3 mois, il présente un syndrome d'onirisme prolongé, 10 jours après avoir été soumis à une dose de 150 mg per os.

En effet, l'amélioration du cours de la pensée était nette, la mémoire plus efficiente : " Avant, je ne me souvenais plus

de rien, maintenant je repense à un tas de choses... mon cerveau marche mieux, avant j'avais le cerveau endormi, comme s'il avait disparu ". Cependant, le malade est soucieux et perplexe (peut-être est-il dans la phase d'inquiétude pré-délirante, décrite par MAGNAN).

Puis après une augmentation des doses de 25 mg, survient l'épisode onirique ; le malade est excité et confus. Il déambule l'air égaré, gesticule, ne retrouve pas son lit. La désorientation temporo-spatiale est absolue. Les constructions imaginaires absurdes sont vécues par le malade. Il est allé en Chine et revenu en l'espace de quelques heures, et il nous dresse un itinéraire absurde. Son onirisme n'est pas terrifiant, mais gai, et une note mégalomane transparaît à travers ce fatras onirique (dans sa rêverie, il fait des expéditions extraordinaires, lui-même est extraordinaire, et son pouvoir illimité). Les hallucinations visuelles, ou tout au moins les illusions visuelles, complètent ce tableau d'onirisme.

Nous réduisons alors de moitié la dose de Tofranil, pour la supprimer complètement 5 jours après. L'onirisme, tout en se dégradant, a persisté une quinzaine de jours. Entre temps, une semaine avant la disparition de l'accès confuso-onirique, un traitement par le téméntil avait été entrepris..

OBS. N° 18 - Nous signalerons, très brièvement, l'extériorisation d'idées délirantes de négation, chez un hétérophrène typique, âgé de 32 ans, et interné depuis 8 ans.

Il est à 100 mg de Tofranil par jour per os depuis 3 semaines, lorsque survient l'épisode délirant, à thèmes de négation et de transformation d'organes, centré principalement sur les organes génitaux : verge coupée, plus de sperme, estomac bouché et remplacé par du caoutchouc. Il ignore qui lui fait cela, et pourquoi ; ce sont des invisibles.

En quelques jours, et sans modification des doses, il n'y a plus d'extériorisation de ces idées délirantes.

OBS. N° 8 - Nous réduirons cette observation au récit d'une poussée d'anxiété intense, chez un schizophrène paranoïde âgé de 50 ans qui, depuis 1949, a subi deux internements, avec un intervalle libre d'un an.

Ce malade est habituellement calme, autistique, apragmatique, indifférent, ralenti, légèrement hypocondriaque et anxieux.

A deux reprises, nous avons essayé le Tofranil, et deux fois une poussée anxieuse s'est manifestée, avec une accentuation de la production paranoïde, et ceci pour des doses modiques de 100 à 150 mg.

Environ trois semaines après le début de la première cure, le malade est véritablement dans un état de panique. Le regard fixe, hagard, la gorge sèche, il nous dit : " Demandez au Directeur qu'il me descende à coups de revolver... on me fera un mauvais parti... Je crains de devenir fou furieux ; cela ne fait que croître... Je suis tantôt constipé, tantôt relâché, mon estomac est devenu fou... il faut agir vite, car je peux être lynché par les camarades ".

Cet état rétrocede avec l'arrêt du Tofranil ; au dernier essai, il réapparaîtra de façon plus rapide, malgré l'association au Nozinan.

IV - ACTION DU TOFRANIL DANS LES DELIRES CHRONIQUES -

Nous avons utilisé le Tofranil dans 6 cas de délires de persécution et hallucinatoires.

Nous n'avons constaté d'amélioration qu'en cas de réaction dépressive au délire, l'amélioration portant exclusivement sur la dépression, et non sur le délire.

OBS. N° 20 - Monsieur M..., âgé de 33 ans, est interné pour la deuxième fois en 1957, à la suite d'une tentative de meurtre sur la personne de son beau-père (le second époux de sa mère).

Le contact avec ce malade syntone est bon, et c'est sans réticence qu'il exprime son système délirant, convaincu de l'authenticité des faits qu'il expose, et nous assistons, sans autre effort que celui d'orienter de temps en temps les réponses, au récit d'un vaste délire interprétatif de persécution. " J'ai porté deux coups de couteau à la tête de mon beau-père, parce que c'est lui qui m'a empoisonné en juin 1954 en me droguant par des traitements homosexuels ; il ne voulait pas que j'aïlle chez les filles... ils sont une trentaine qui travaillent avec mon beau-père et qui font le trafic de drogue ; les autres sont des homosexuels, et c'est pourquoi ils ne veulent pas que j'aïlle avec les filles... Ils sont très puissants ; ils soudoient la Police, et il y a des indicateurs partout ; au bureau de tabac, j'en rencontre, et je le vois bien à leur air ". Il a la preuve qu'il a été empoisonné parce qu'il avait pâli, qu'il ne mangeait plus, qu'il avait les yeux jaunes. De même " le poison était un traitement homosexuel parce que j'ai eu envie de coucher avec un homme ". Le fonds mental est intact.

Sur cet état chronique survient en janvier 1960 un accès dépressif. Le malade est réticent, refuse partiellement la nourriture ; il est très déprimé. Il finit par nous confier : " il y a des ordres (de défense) qui me passent dans la tête... C'est triste de ne plus être maître de sa volonté... C'est l'action de mes ennemis ".

TRAITEMENT : Le Tofranil est administré per os, d'abord à 50, puis 75, puis 125 mg, en association avec 75 mg de Nozinan.

RESULTATS : Un mois après l'augmentation des doses à 125 mg une amélioration de l'état dépressif se dessine, et celui-ci disparaît en l'espace de 15 jours.

Le syndrome d'influence contemporain de la dépression disparaît également.

Quant au délire primordial, il n'a aucunement été modifié.

OBS. N° 16 - Ce cas n'est pas, à proprement parler, un délire, mais une idée fixe délirante de persécution, interprétative, qui ne s'enrichit pas.

Madame V..., âgée de 45 ans, entre dans le Service le 8 août 1959. Un précédent internement la même année a duré de mars 1959 à avril 1959. Elle est au Largactil depuis cette date.

Elle est dans un état dépressif, réactionnel à l'idée délirante. " On me critique, on me le dit ouvertement, c'est toujours des allusions ". Elle pense qu'il s'agit d'une jalousie familiale à propos d'un héritage. La certitude n'est pas complète, et elle admet la possibilité d'une " idée qu'elle se fait ".

A cela s'ajoute une cancérophobie, étayée sur l'existence de pertes blanches.

TRAITEMENT ET RESULTATS : Sous l'action du Tofranil à 25, puis à 100 mg, la dépression disparaît. Alors que la malade était déprimée, solitaire et inactive, elle est devenue sociable et active, 13 jours après le début du traitement. La cancérophobie s'estompe et disparaît.

Par contre, la conviction délirante se trouve renforcée. Au léger doute du début s'est substituée la certitude. Cependant, le délire ne prend aucune extension, et reste circonscrit à un fait du passé.

V - AFFAIBLISSEMENT INTELLECTUEL -

Nous avons essayé le Tofranil à doses faibles dans deux cas de déficit intellectuel. L'un, une démence confirmée à teinte dépressive, où le Tofranil a été un échec total.

Nous parlerons de l'autre cas, celui d'un affaiblissement intellectuel profond.

OBS. N° 7 - Son intérêt réside dans la constatation d'une diminution de l'affaiblissement intellectuel chez une malade de 69 ans, déprimée, morose, apathique, et consciente de sa déchéance. " Je ne suis plus rien, tout se meurt ". Idée obsédante de la mort, troubles mnésiques importants, désorientation temporelle lacunaire, déficit du jugement chez cette malade, auparavant d'un très bon niveau mental. Bref, ce tableau évoque un état prédéméntiel dépressif.

La malade a été internée il y a 3 ans, à la suite, semble-t-il, d'une querelle de voisinage, motivée par des idées de préjudice : " de méchantes gens me faisaient des ennuis ; l'un d'eux m'a volé tout ce qu'il pouvait ".

TRAITEMENT : Cette malade est au Tofranil depuis 10 mois ; c'est d'elle que vient la réflexion que nous avons signalée dans les préliminaires consacrés à la durée du traitement.

Nous avons commencé le traitement à 50 mg, pour l'élever progressivement à 100 mg. Mais à ce niveau, la malade présentait des lipothymies fréquentes, et nous avons diminué la posologie de 25 mg, depuis, la malade absorbe quotidiennement 75 mg de Tofranil, qu'elle tolère très bien.

RESULTATS : Elle conserve son habitus dépressif, et nous dit qu'elle a gardé ses idées tristes qui l'obsèdent.

Par contre, elle a récupéré une partie de sa mémoire et de sa lucidité défaillante. " J'ai des souvenirs que je n'arrivais pas à me rappeler avant ; avant je n'arrivais plus à écrire, ou bien il me fallait plusieurs brouillons ; maintenant, j'arrive à écrire d'une seule traite. Je retourne à la télévision, et je suis redevenue capable de suivre une pièce de théâtre ou de cinéma ".

VI - DEBILITE MENTALE -

Nous avons appliqué le traitement par le Tofranil à 7 débiles mentaux, à doses faibles (75 mg) afin d'en apprécier l'effet sur l'apathie qui était une dominante de leur comportement.

L'effet a été nul, sauf pour l'un d'eux dont l'insociabilité s'est aggravée.

IVV - EPILEPSIE -

Nous avons administré du Tofranil à 5 épileptiques, tous atteints de grand mal.

Les doses quotidiennes per os ont été de 75 mg pour 4 de ces malades, et 125 mg pour le cinquième. Il va sans dire que leur traitement anti-comitial était maintenu. Nous n'avons pratiquement pas observé d'aggravation des signes cliniques. La fréquence des crises a augmenté, et seulement momentanément, chez un seul de ces malades, qui recevait 75 mg de Tofranil.

Nous parlerons de leurs tracés électriques au paragraphe consacré à l'étude des examens complémentaires.

Avant de terminer cet exposé relatif à notre expérience sur les incidences cliniques du Tofranil, nous essaierons d'une part,

de situer brièvement l'ACTIVITE du produit sur un certains SYMPTOMES psychiatriques, d'autre part, nous avancerons quelques HYPOTHESES au sujet du mécanisme d'action et de sa portée pratique éventuelle.

EFFICACITE SYMPTOMATIQUE DU PRODUIT -

a) Sur les manifestations de la THYMIE dépressive -

- L'INHIBITION : manifestement, c'est sur l'inhibition que le Tofranil nous a semblé exercer son action la plus constante et la plus efficace. Avec la levée des inhibitions s'atténuent, ou disparaissent, les sentiments d'écrasement, d'asthénie physique et psychique ; de même, son effacement contribue aux modifications du comportement, de l'idéation et des facultés intellectuelles. Le virage vers le pôle opposé peut se voir. En ce cas, l'apparition d'une excitation ou d'une agitation doit pouvoir être évitée, en tenant compte de la nécessité d'individualiser la posologie, et de tâter la sensibilité du sujet.

- L'ANXIETE nous a semblé très inégalement influencée par l'action du Tofranil. Elle s'atténue ou disparaît dans certains cas ; elle s'aggrave dans d'autres, nous en avons rapporté l'exemple dans les observations 4, 8 et 17. Lorsque disparaît l'anxiété, le passage à l'euphorie morbide est rare.

- La CENESTHESIE pénible des hypocondriaques est assez souvent favorablement influencée, mais parfois, elle s'aggrave en même temps que l'anxiété qui l'accompagne.

b) Au niveau de l'IDEATION des phénomènes MORBIDES -

- Les OBSESSIONS : Là aussi, l'action du Tofranil nous a semblé très inégale. Cependant, notre expérimentation a porté sur trop peu de cas d'obsession, et ne nous autorise pas à porter un jugement valable.

Nous avons fait ressortir, dans l'analyse des résultats publiés jusqu'alors, cette inégalité d'action, et nous avons constaté que la plupart des rapporteurs reconnaissent au Tofranil une action

fréquemment favorable sur la charge affective accompagnant l'obsession ; le malade prend une distance plus grande à l'égard de son obsession.

- Les DELIRES :

Les délires d'auto-accusation, d'indignité, de damnation, liés à la mélancolie, subissent en général le sort de la dépression endogène, c'est-à-dire qu'ils disparaissent lorsque celle-ci guérit. Dans les observations n° 1 et 6, nous avons rapporté un exemple d'échec dans un cas de mélancolie chronique, et un exemple de succès dans un cas d'accès mélancolique.

Dans les autres délires (nous avons en vue les délires chroniques), nous avons déjà dit n'avoir constaté aucune modification, cependant qu'une réaction dépressive au délire bénéficie d'une action sédative du médicament.

Par contre, dans les délires moins structurés tels que les délires paranoïdes, et aussi dans cette forme de " délire de supposition " telle que l'ont décrite SERIEUX et CAPGRAS, on assiste assez souvent à l'exacerbation du délire, ou à son extériorisation, à une augmentation de l'activité hallucinatoire, ou à un renforcement de la croyance délirante, sous l'influence du Tofranil. Nous en avons rapporté plusieurs cas dans les observations 11, 15, 16, 18 et 19, et dans l'observation n° 15, nous avons même observé la transformation momentanée d'obsessions idéatives en hallucinations psychiques.

Dans l'observation n° 19, nous avons signalé l'apparition d'un délire sthénique, relativement cohérent, chez un schizophrène dissocié.

Ces constatations sur les délires se recoupent avec celles rapportées par certains auteurs.

c) Influence sur les facultés INTELLECTUELLES -

Dans bien des cas nous avons constaté une amélioration du fonctionnement de la mémoire, un enrichissement des associations, une mobilité plus vive du cours de la pensée. En un mot, la productivité mentale se trouve renforcée. L'observation n° 20 propose un

exemple d'amélioration du fonds mental.

d) Modifications du COMPORTEMENT -

- L'ACTIVITE est le plus souvent stimulée, tantôt vers une agitation désordonnée, tantôt vers une reprise pragmatique de l'élan vital.

- Le CONTACT avec l'ambiance :

Il est exceptionnel que les anomalies du contact restent inchangées. Elles se modifient en général de deux façons, soit dans le sens agressif ou hostile, soit vers une normalisation du contact. La communication avec le monde extérieur, sous ses multiples aspects (mimiques, attitudes, échanges avec autrui, réaction aux situations), devient plus aisée, même quand elle a lieu au travers d'un délire ; en effet, dans cette dernière éventualité le délire, qui était contenu, s'exteriorise plus facilement.

Enfin, signalons l'action du Tofranil sur le sommeil. Nous avons surtout constaté des insomnies passagères à la phase de début du traitement.

Hypothèses sur les MECANISMES D'ACTION et sur leur portée pratique éventuelle -

Le Tofranil nous semble être essentiellement un ANTI-INHIBITEUR, et non excitant de l'humeur. Nous l'avons utilisé chez des malades non déprimés, débiles, épileptiques, délirants chroniques, sans constater de modification de l'humeur. Cette hypothèse rejoint celle exprimée par la majorité des auteurs.

L'amélioration de l'activité intellectuelle par le Tofranil est, bien entendu, un des effets de la suppression des inhibitions. Cependant, l'observation n° 20 nous a montré l'augmentation de l'efficacité intellectuelle d'une malade très affaiblie, sans qu'il y ait eu d'amélioration concomitante de la dépression. L'hypothèse d'une STIMULATION directe de l'activité INTELLECTUELLE peut se discuter.

A ce propos, signalons que STECK, dans sa communication sur le Tofranil, déclare que ce produit est non seulement orthothymique, mais aussi psychotonique.

En dehors des dépressions proprement dites, le Tofranil peut-il être d'un apport utile dans la SCHIZOPHRENIE ?

Nous reconnaissons des possibilités d'action sur un des éléments du noyau schizophrénique : le syndrome d'inhibition. L'emploi des forces ainsi libérées par la levée des inhibitions peut se faire, sur le plan du comportement, vers la reprise de l'activité pragmatique, ou vers une attitude de refus, opposante et agressive. Sur le plan intellectuel, elle donne lieu à une idéation plus libre, soit normale, soit délirante.

Et c'est peut-être à ce moment de l'action médicamenteuse anti-inhibitrice que la mise en oeuvre d'une psychothérapie bien conduite peut être très utile.

-o-o-

Nous allons maintenant aborder l'étude des effets secondaires à la thérapeutique par le Tofranil.

C'est avec une très grande fréquence qu'ont été signalés un certain nombre de malaises se manifestant particulièrement au début du traitement : sensation de bouche sèche, de fourmillement dans les jambes, constipation, gêne à l'accommodation, vertiges, accélération du pouls, baisse tensionnelle légère. Cependant, KAMERER signale des élévations de la tension artérielle.

Nous avons constaté ces mêmes phénomènes, mais nous avons vu leur fréquence diminuer en employant de faibles doses, et surtout en débutant le traitement par des doses lentement progressives. De son côté, KIELHOLZ signale que les effets secondaires apparaissent à doses fortes.

Les incidents PSYCHIATRIQUES souvent rapportés sont :

- les accès de type CONFUSO-ONIRIQUE : DELAY signale trois cas, en soulignant la nécessité de l'arrêt du traitement, et la récurrence avec la reprise de la médication. GUYOTAT et PERRIN rapportent un cas d'onirisme, à la dose de 200 mg par jour, qui s'est reproduit avec 100 mg, mais non avec une dose de 50 mg. BERGOUIGNAN a observé deux cas d'onirisme, LANTER 1 cas, FOUKS, qui a utilisé des doses fortes, 4 cas.

Pour notre part, nous avons observé deux accès confuso-oniriques, l'un à la dose de 150 mg, l'autre à 75 mg, ce dernier récidivant à la même dose et nécessitant à chaque fois l'arrêt du traitement.

- l'apparition ou l'exacerbation de PHENOMENES DELIRANTS, en dehors de l'onirisme.

BONDUELLE rapporte un cas d'hallucinations auditives, dans une mélancolie délirante ; CARGNELLO, 5 phénomènes psychosensoriels. DELAY, l'apparition d'hallucinoses visuelles ; LANTER, 3 exacerbations de délires avec hypersthénie agressive. KUHN signale qu'en cas de surdosage, ou bien chez des sujets sensibles, on peut voir une activation de la psychose avec augmentation de l'angoisse. Signalons toutefois que KAMERER a observé un cas où l'activité délirante chronique a subi une nette sédation.

Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit au sujet de l'action du Tofranil sur les délires.

- Des INVERSIONS DE L'HUMEUR ont été citées. BERTAGNA constate 5 cas de manie chez des mélancoliques en traitement ; LAMBERT, un accès hypomaniaque chez une mélancolique guérie, à dose d'entretien de 50 mg, et arrêt de l'accès avec suppression du médicament ; l'auteur ajoute que le passage à la manie ne s'est produit que chez des malades ayant des antécédents de ce type.

Pour notre part, nous avons relaté l'observation d'un accès maniaque dans une forme cyclique de psychose maniaco-dépressive, et deux accès d'hypomanie, à des doses considérées comme faibles.

- Plusieurs auteurs rapportent des cas d'aggravation de l'ANXIETE. BARUK signale l'aggravation de l'anxiété à doses fortes. BONDUELLE signale le même phénomène. CREMIEUX note l'augmentation de l'anxiété dans un cas de névrose obsessionnelle, ayant nécessité l'arrêt du traitement. LAMBERT déclare que la névrose d'angoisse s'est aggravée dans certains cas.

Nous avons déjà relaté l'apparition dans certains cas, d'incidents de ce type chez des malades divers : mélancoliques, névrotiques, schizophrènes.

- Dans les troubles du comportement, outre l'excitation et l'agitation, le danger de SUICIDE a été particulièrement souligné, en cas de mélancolie grave, lorsque la douleur morale persiste après la sédation de l'inhibition, le passage de l'idée à l'acte se trouvant facilité. BARUK relate la survenue d'une tentative de suicide ; KUHN, le suicide d'une schizophrène dépressive.

- Une certaine prudence en ce qui concerne l'EPILEPSIE a été recommandée. DELAY rapporte deux accidents de crises d'épilepsie généralisée, dont un état de mal, chez des malades ayant reçu des doses de Tofranil supérieures à 350 mg par jour.

Il semble qu'à doses modérées, ce danger soit écarté. Nous avons déjà dit ne pas avoir constaté d'aggravation clinique chez 5 épileptiques, soumis à des doses de 125 à 75 mg par jour.

L'étude électroencéphalographique nous montrera l'influence du Tofranil sur l'activité électrique cérébrale. L'expérimentation animale établit une certaine relation entre l'action du Tofranil et les phénomènes comitiaux.

Manifestations NEUROLOGIQUES :

BARUK signale chez 8 malades sur 32 des manifestations EXTRAPYRAMIDALES avec tremblements, hypertonie, phénomènes de roue dentée.

Dans un même ordre d'idées, CARGNELLO note des manifes-

tations du même type, toutefois plus légères qu'avec les neuroleptiques, et disparaissant avec l'arrêt du traitement.

LAMBERT observe, au cours d'un surdosage, l'apparition d'un fort tremblement avec rétropulsion invincible ; ces troubles ont rétrocedé avec l'arrêt du traitement.

KUHN, dont nous connaissons l'ampleur de l'expérimentation, relate que les incidents de type parkinsonien sont rares.

DELAY, sur 137 cas retenus dans son observation, énumère parmi les manifestations neurologiques fréquentes, 13 cas d'hyper-réflexivité tendineuse, sans clonus ni polycinétisme, des myoclonies dans 20 cas, des tremblements de types très divers dans 45 cas.

Un cas de suicide, rapporté par MICHON, met en évidence la toxicité du produit, après absorption de 3 g,75 de Tofranil. Une demi-heure plus tard s'installe un coma entrecoupé de mouvements convulsifs, avec hyporéflexivité tendineuse, signe de Babinski bilatéral, mydriase. Le tableau s'aggrave rapidement malgré un lavage d'estomac et des perfusions de lévulose, plus insuline, plus potassium, plus calcium et magnésium.

Quant à nous, aux doses employées, nous n'avons rien noté en dehors de quelques rares cas de myoclonies et de tremblements.

Nous abordons maintenant l'exposé des incidents des voies URINAIRES, qui ont été souvent signalés.

SCHOOT et BOURRAT ont particulièrement étudié cet aspect des incidents secondaires.

Sur 30 malades, ils ont relevé 2 RETENTIONS aiguës, 2 dysuries ; de plus, l'un de ces 4 malades a fait une poussée de coliques néphrétiques. Ces 4 sujets avaient des antécédents urinaires, et recevaient des doses de 100 à 150 mg de Tofranil. La rétention la plus grave ne récidiva pas avec des doses de 50 à 75 mg.

Les auteurs relatent que très fréquemment se produisent, chez des malades sans antécédents urinaires, de la dysurie légère et des mictions lentes et difficiles.

Ils soulignent l'intérêt de règles de prophylaxie et de surveillance urinaire.

5 malades traités par CARGNELLO ont présenté un épisode rétentionnel, et dans deux cas, le Tofranil a été l'occasion de découvertes de lésions urinaires.

BONDUELLE a observé des manifestations de pollakiurie ; KIELHOLZ, une diminution de la diurèse.

Un épisode de rétention aigue a été rapporté par COSSA et MICHON : infiltration tégumentaire étendue et frottement péricardique, s'accompagnant d'élévation thermique et de hausse tensionnelle, après un traitement de 75 à 100 mg par jour, chez une femme de 58 ans. L'arrêt du traitement, et l'administration de delta-cortisone ont entraîné une amélioration rapide.

Par ailleurs, BARUK signale qu'il n'a observé aucune modification des taux d'urée et du culot urinaire.

En ce qui nous concerne, nous n'avons pas recherché systématiquement un retentissement éventuel du produit sur les voies urinaires, mais nous n'avons pas observé d'épisodes urinaires, notamment rétentionnels.

Nous citerons rapidement quelques autres manifestations secondaires, qui ont moins retenu l'attention des auteurs.

Au point de vue CARDIO-VASCULAIRE, la prudence chez les artérioscléreux est recommandée par la plupart des auteurs. Nous avons déjà signalé des variations tensionnelles et les modifications du pouls, fréquentes au début du traitement. BERGOUIGNAN admet la parfaite tolérance du produit chez les sujets présentant une coronarite grave. KIELHOLZ note un collapsus à la première injection.

De notre côté, nous avons constaté un accident d'oedème subaigu du poumon, au cours d'une élévation tensionnelle, chez un homme de 63 ans, déjà hypertendu, soumis à une dose de 75 mg de Tofranil par jour.

Des réactions CUTANÉES ont été signalées. DELAY rapporte 7 cas de prurit généralisé, et deux érythèmes fugaces. KIELHOLZ et KUHN font les mêmes constatations. De plus, KUHN signale une photosensibilité à l'exposition solaire.

Dans l'observation n° 8, nous avons noté l'existence d'une réaction cutanée, évoquant par son aspect l'érysipèle de la face.

Enfin, notons un cas d'exophtalmie et un cas de brillance du regard, signalés respectivement par BARUK et LAMBERT ; un cas de glossite rapporté par DELAY.

Cet exposé des manifestations secondaires montre qu'aux doses thérapeutiques, et à condition de respecter une certaine prudence chez les artériopathiques et une surveillance relative chez les urinaires, ces complications n'engagent pas le pronostic vital, et qu'elles sont d'autre part réversibles.

-o-o-

Nous allons maintenant passer à l'étude des EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

Nous commençons par l'étude des tracés ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES :

BORENSTEIN s'est particulièrement intéressé à cette étude. Nous rapportons l'essentiel de son travail, qui porte sur un grand nombre de malade n'ayant pris aucune drogue susceptible de modifier les rythmes cérébraux. Son expérimentation comporte deux parties : il étudie l'action du Tofranil sur les rythmes cérébraux, d'une part après injection intramusculaire d'une dose unique du produit, et d'autre part, régulièrement au cours d'un traitement continu d'une durée de deux mois.

I - Modifications E.E.G. après une injection unique de 50 mg de Tofranil -

L'observation porte sur 110 malades présentant des syndromes divers. Le choix à 50 mg a été fixé par tâtonnement, après avoir constaté qu'à 25 mg les modifications étaient inconstantes, et que d'autre part, des doses de 75 mg ne modifiaient en aucune façon les résultats obtenus avec 50 mg.

Des enregistrements répétés ont montré que les modifications, après injection unique, étaient éphémères, atteignant leur maximum dans la demi-heure qui suivait l'injection, et s'estompant au bout de 90 minutes environ.

Les résultats globaux montrent que dans la demi-heure qui suit l'injection d'une dose unique de 50 mg de Tofranil :

- une activation importante des tracés dans 44% des cas,
- une simple augmentation d'amplitude accompagnée parfois d'un léger ralentissement du rythme de fond dans 32% des cas,
- aucune modification, aussi bien des rythmes électriques que des épreuves d'activation standard (hyperpnée et S.L.I.) dans 24% des cas.

L'auteur classe ensuite ces résultats en fonction, d'une part des rythmes de fond existants avant l'injection de Tofranil, et d'autre part, en fonction des syndromes cliniques.

Il apparaît ainsi que le Tofranil provoque une activation des tracés, quel que soit le rythme de fond, mais le fait de façon nettement plus fréquente quand un rythme est de fréquence thêta. Il signale, dans 13 cas, l'apparition de myoclonies oculo-palpébrales et de secousses musculaires accompagnant les anomalies électriques.

Les résultats, classés en fonction des syndromes, montrent que la réactivité au Tofranil n'est pas la même dans tous les cas. Les 110 malades observés comprenaient : 56 épileptiques, 7 éthyliques chroniques avec crises convulsives antérieures à l'expérimentation, 14 déséquilibrés caractériels, 18 mélancoliques, 10 démences, 5 schizophrènes.

Il en résulte que le Tofranil provoque une activation des rythmes électriques, principalement chez les malades épileptiques. L'auteur note chez eux une activation positive dans 73% des cas, alors que sur l'ensemble des autres malades, le Tofranil n'est actif que dans 15% des cas seulement, et il souligne que dans le groupe des malades non épileptiques, l'activation se traduit uniquement par une sensibilité à la S.L.I.

II - Influence du Tofranil sur les tracés E.E.G. au cours d'un traitement continu -

Ce travail s'est effectué sur un groupe de 22 mélancoliques soumis à un traitement régulier et continu de 2 mois, à dose journalière de 100 mg avec, pour chaque malade, 7 enregistrements en cours de traitement, un enregistrement avant le début du traitement.

Il ressort de l'observation de ces 22 cas que les principales modifications constatées traduisent surtout une amélioration du rythme de fond.

De plus, l'auteur signale l'absence de toute corrélation entre la modification E.E.G. constatée et les doses journalières utilisées.

DELAY, dans son rapport, fait état d'une augmentation nette de l'amplitude du rythme alpha de base, ou d'une resynchronisation de celui-ci, lorsqu'il était désynchronisé ou de bas voltage au départ. Si on augmente les doses, il apparaît une tendance à l'hypersynchronisme ; le tracé prend peu à peu un aspect pointu et irritatif. Toutes ces constatations ne sont faites que chez des sujets soumis à des doses dépassant 75 mg.

FOUKS, par des enregistrements pratiqués au moment de la posologie maxima (rappelons qu'elle dépasse 300 mg), et à la fin de la cure, relate une raréfaction de l'alpha avec apparition d'ondes lentes dans la bande du thêta et du delta, sensibilité plus vive à l'hyperpnée et à la S.L.I. Dans quelques cas, des foyers rythmiques

bi-occipitaux, ont été réactivés par le produit, mais ont de nouveau disparus avec l'arrêt du Tofranil.

KAMERER a fait pratiquer 55 tracés de malades recevant le produit à raison de 225 à 300 mg par jour pendant 3 à 6 semaines. Il dit n'avoir observé aucune modification.

Pour notre part, nous avons fait examiner 14 malades, chacun deux fois, avant et pendant le traitement, les doses utilisées étant de 75 à 150 mg par jour.

Sur ces 14 malades, il y avait 4 cas d'épilepsie généralisée ; 3 d'entre eux avaient 75 mg de Tofranil, l'autre 150 mg.

RESULTATS :

Il n'y a pas eu de modification importante des tracés qui, dans l'ensemble, sont restés sensiblement semblables :

- le tracé d'une malade à 150 mg de Tofranil, qui était antérieurement légèrement altéré, lent et irritatif, s'est normalisé pendant la médication.
- un tracé plat avant le traitement est devenu un peu plus fourni en rythme alpha, pour des doses de 75 mg.
- un tracé présentait primitivement des accidents bi-temporaux à maximum gauche, suspects de comitialité. En cours de traitement à 75 mg, l'activité de fond est moins bien organisée que sur le tracé précédent. Quant aux accidents paroxystiques, ils persistaient.
- les altérations des tracés épileptiques n'ont pas été modifiées dans 3 cas. Dans l'autre cas, les perturbations de l'activité de fond ont diminué, mais un foyer épileptogène temporal gauche restait actif.

Examens BIOLOGIQUES -

Quelques communications notent des résultats d'examens biologiques.

Au niveau du SANG : KUHN a disposé de 300 formules sanguines, et rapporté l'existence d'une légère EOSINOPHILIE, et dans certains cas, une hyperleucocytose de 10.000 à 12.000.

La constatation de l'éosinophilie a été faite par d'autres auteurs. HIPPIUS signale en outre, l'augmentation des monocytes. KAMERER constate de son côté l'éosinophilie, et signale dans 4 cas l'existence d'une neutropénie et d'une leucopénie.

Le taux des alpha 2 et bêta GLOBULINES a été examiné par HIPPIUS également, qui a constaté une augmentation après la deuxième semaine du traitement. De plus, il note une augmentation passagère de la PHOSPHATASE ALCALINE avec maximum dans la 3ème et 5ème semaine. De son côté, MALITZ décrit le même phénomène.

L'effet du Tofranil sur la coagulation sanguine a été exposé par LABOUCARIE et RACAMIER. Dans deux cas, chez des malades vasculaires, LABOUCARIE a noté une augmentation du taux de prothrombine, qui a justifié l'instauration d'un traitement anti-coagulant au cours d'une cure de Tofranil. RACAMIER, chez 10 malades, n'a pas constaté d'augmentation de la prothrombine. Signalons que KAMERER a fait pratiquer des électrocardiogrammes ; il n'a remarqué aucune altération.

Les effets METABOLIQUES du produit ont été explorés :

- COIRAULT, qui a particulièrement étudié ce problème, relate une fuite calcique importante.

- BARUK a examiné les taux de glycémie et d'urée, sans observer de modification.

- KAMERER a exploré le métabolisme de base, et la fixation de l'iode radioactive. Il n'a constaté aucune variation.

Nous avons fait examiner le liquide CEPHALO-RACHIDIEN de 9 de nos malades, avant et pendant le traitement. Aucune modification n'a été constatée.

Par ailleurs, nous n'avons remarqué aucune incidence du Tofranil sur le GRANULOGRAMME.

Au terme de cet exposé, après un bref rappel des hypothèses émises sur les modes d'action du Tofranil, nous essaierons, à l'aide des données recueillies, de situer la PLACE du produit dans la série des THERAPEUTIQUES anti-dépressives.

L'action anti-dépressive n'est discutée par personne jusqu'alors, mais les opinions sur l'action anti-inhibitrice, ou anxiolytique, sont contradictoires. Cependant, la grande majorité des auteurs pensent que le produit agit principalement contre l'inhibition ; c'est aussi ce que nous avons cru constater. En faveur de l'hypothèse anxiolytique, citons : BERTAGNA, FOUKS, GAYRAL, STECK, GUYOTAT et PERRIN qui formulent ainsi le problème : " Il semble cependant que si l'anxiété disparaît parfois sous l'action du Tofranil, certains cas d'exacerbation de l'agitation anxieuse ont été rapportés. Par contre, on n'a pas noté d'aggravation de l'inhibition psychomotrice ".

L'efficacité est-elle suspensive ou curative ? La presque totalité des auteurs suggèrent qu'elle est suspensive.

DELAY propose de classer le Tofranil dans le groupe des PSYCHO-ANALEPTIQUES, parmi les stimulants de l'humeur.

L'efficacité du Tofranil dans les états dépressifs a été mise en PARALLELE avec celle de l'ELECTROCHOC.

La sismothérapie est d'une efficacité si remarquable dans la mélancolie que DELAY considère qu'elle peut être un traitement d'épreuve dans les formes atypiques. Après des examens comparatifs, l'auteur conclut " à la capacité de l'une et de l'autre méthode de modifier radicalement l'humeur des déprimés ", l'action du Tofranil étant cependant plus lente que celle de l'électrochoc.

GUYOTAT et PERRIN pensent que l'électrochoc reste la thérapeutique la plus sûre de l'accès mélancolique. A l'opposé, STECK écrit qu'il a abandonné presque entièrement l'électrochoc dans le traitement des mélancolies endogènes. HOOFF déclare que la qualité des rémissions est la même, mais que l'électrochoc provoque trois

fois plus de rémissions. BERTHIER signale des succès du Tofranil dans des états dépressifs invétérés, sur lesquels avait échoué l'électrochoc. MARESCHAL relate 50% de très bons résultats, et 20% de résultats acceptables dans 17 cas de mélancolie, en majorité d'involution, sur lesquels avait échoué l'électrochoc. KAMERER : 8 guérisons de mélancolie ayant résisté à l'électrochoc, mais il a observé le phénomène inverse dans 4 cas.

Parmi les différences d'action les plus importantes, c'est surtout la LATENCE d'efficacité du Tofranil qui a été opposée à la rapidité d'action de l'électrochoc.

Quoiqu'il en soit, l'effet favorable de l'ASSOCIATION des deux méthodes a été maintes fois souligné ; potentialisation d'une part, économie du nombre d'électrochocs d'autre part, mais aussi prévention par le Tofranil, en cure d'entretien, des rechutes après électrothérapie, dont l'efficacité décroît souvent au fur et à mesure des répétitions.

On peut résumer à deux cas les circonstances où l'une et l'autre méthodes gardent chacune leur INDICATION ELECTIVE :

- contre le risque de suicide, l'électrochoc, de par sa rapidité d'action, est une prévention plus efficace.

- les états contre-indiquant l'électrochoc (fragilité vasculaire et squelettique de la sénescence, cardiopathie, pneumopathie, etc...) sont accessibles à l'action du Tofranil, d'une maniabilité plus facile.

Quant aux comparaisons faites entre l'efficacité du Tofranil et les autres CHIMIOETHERAPIES anti-dépressives actuelles, les auteurs, à l'unanimité, accordent la PREMIERE PLACE au Tofranil.

L'inconstance de l'efficacité du Nozinan dans les états dépressifs est reconnue.

Le seul produit considéré comme capable d'une action sûre est l'iproniazide, ou marsilid. De ces examens comparatifs, DELAY conclut à une supériorité de l'imipramine (60%) sur l'iproniazide (48,5%) ; de plus, l'auteur signale un pourcentage plus grand d'ag-

gravations avec l'iproniazide. Rappelons d'autre part que des accidents hépatiques au cours du traitement par l'iproniazide ont été signalés.

CONCLUSION

Nous avons passé en revue quelques-uns des aspects de la thérapeutique par le TOFRANIL, en nous servant des travaux publiés jusqu'à ce jour, et en relatant une expérience personnelle en milieu hospitalier.

Nous avons vu que l'indication majeure de l'Imipramine était les états dépressifs, avec une efficacité particulièrement remarquable (70 à 80%) dans la mélancolie, cependant que des résultats excellents sont obtenus dans d'autres états dépressifs, dans une proportion variant de 45 à 55%.

L'action sur les récidives est insuffisamment appréciée.

Mais nous avons vu aussi que grâce à la levée des inhibitions par le Tofranil, la schizophrénie pouvait être favorablement influencée, le médicament facilitant la reprise de l'élan vital et de l'activité pragmatique, la réduction de l'autisme.

MODE D'ADMINISTRATION - Entre les doses faibles : 50 à 100 mg, et les doses élevées : 300 mg, se situe une posologie optimale de 150 mg en moyenne. Mais la grande variabilité dans la sensibilité des sujets impose, dans nombre de cas, une posologie individuelle ; c'est dire les inconvénients d'une généralisation abusive du médicament.

La durée moyenne de la cure est d'environ un mois. Une phase d'entretien à doses plus faibles (50 à 100 mg), de quelques semaines à plusieurs mois, est souvent jugée nécessaire.

ASSOCIATION THERAPEUTIQUE :

- Electrochoc et Tofranil conjuguent leurs effets,
- l'association au Nozinan est efficace,
- l'association à la cure de sommeil a été préconisée dans les dé-

pressions sévères où prédomine l'anxiété.

EFFETS SECONDAIRES :

Ils sont habituellement d'intensité modérée, ne gênant pas la poursuite du traitement.

Certains malaises assez fréquents, surtout au début du traitement, sont accusés par les malades : sensation de bouche sèche, paresthésie, céphalées, insomnie, vertiges, troubles de l'accommodation.

Parmi les manifestations neurologiques fréquentes, citons : l'hyperréflexivité tendineuse, des myoclonies ; pour des doses fortes, la possibilité d'accidents comitiaux. Une expérimentation sur le singe fait apparaître le déclenchement de crises comitiales pour des doses de 40 mg par kilo de poids.

Au point de vue cardio-vasculaire, des variations de la tension artérielle sont fréquentes, surtout au début du traitement, ce qui implique une relative prudence chez les artériopathiques.

Dans la sphère urinaire, des rétentions aiguës, mais facilement réversibles, sont à craindre.

Parmi les complications psychiatriques les plus fréquentes, nous relevons des accès confuso-oniriques, des états d'excitation, dont l'accès maniaque ; parfois, on assiste à l'émergence d'hallucinations ou à une augmentation de l'activité hallucinatoire. Enfin, le risque suicidaire chez les mélancoliques, lorsque la régression de l'inhibition s'est faite avant celle de la dépression affective, le passage à l'acte se trouvant ainsi facilité.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

L'activité électrique du cerveau :

l'électroencéphalogramme montre, mais de façon inconstante, une augmentation de l'activité des rythmes électriques.

Une expérimentation sur le nerf sciatique du lapin, avec enregistrement des potentiels évoqués, montre l'augmentation de l'excitabilité du cortex sensitivo-moteur.

Dans le domaine biologique ont été signalées :

- une augmentation de l'élimination sodée,
- une élimination calcique importante,
- des variations de la phosphatase alcaline, ainsi que des variations des alpha 2 et bêta globulines.

MODE D'ACTION DU MEDICAMENT ET CLASSIFICATION -

Son efficacité sur la thymie dépressive le fait classer dans le groupe des psycho-analeptiques.

La majorité des auteurs pensent que l'action de l'imipramine est suspensive plutôt que curative. Quant au mécanisme intime de son action, l'inconnu persiste.

SITUATION DANS LA SERIE DES TRAITEMENTS ANTI-DEPRESSIFS -

Des diverses comparaisons faites, il ressort que l'efficacité du Tofranil est semblable à celle de l'électrochoc, quoique celui-ci ait une action plus rapide.

Par rapport aux chimiothérapies anti-dépressives, l'imipramine se place nettement en tête.

L'analyse de ces différences d'action dans les divers états dépressifs peut contribuer à l'établissement d'une meilleure nosographie des états dépressifs, jusqu'alors ambiguë et controversée.

B I B L I O G R A P H I E

- AZIMA - Psychodynamic alterations concomitant with tofranil administration. Canad. Psych. Ass. Journal - J.4 (1959) p. 180.
- BARUK et Coll. - Premiers résultats d'essais thérapeutiques de l'imipramine, ou G.22355 - Groupe d'études pharmacol. Séance du 22.2.1959 - p. 115.
- BARUK & LAUNAY - Effets excitants et convulsivants de l'imipramine (G.22355) chez le singe. A.M.P. p. 117-129, 1959.
- BERGOUIGNAN - Statistiques provisoires des résultats thérapeutiques obtenus avec le G.22 (Tofranil) dans 8 états dépressifs - A.M.P., avril 1959.
- BERTAGNA - Chimiothérapie des états dépressifs - Cahiers Laennec - 2, 27 - 1959.
- BERTHIAUME - Alteration of the clinical picture during Tofranil therapy. Canad. Psych. Ass. Journal - 4, 187 - 1959.
- BERTHIER & BOUVARD - Contribution à la chimiothérapie des mélancolies rebelles. Premiers essais de l'imipramine ou G. 22355 (tofranil)- Journal Méd. de Lyon, n° spécial, 1959.
- BONDUELLE & Coll. - Etude comparative dans les états dépressifs et dans les états névrotiques et hypocondriaques. Recherche de la limite des indications - Congrès de TOURS - 1959.
- BOREINSTEIN & DABBAH - Action du Tofranil sur E.E.G. A.M.P., Mai 1959.
- CAMERON - The use of Tofranil in the aged. Canad. Psych. Ass. Journal - 4. p. 160, 1959.
- CARGNELLO - Une année d'expérience thérapeutique avec le Tofranil - Congrès de TOURS, 1959.

- COIRAULT & Coll.
- Mode d'action du G.22355 en pathologie mentale. Coll. Int. Neuro.Psych. Pharmacol. Rome, 1958.
- COSSA & MICHON
- Accidents de l'imipramine. A.M.P. février 1959.
- DELAY & Coll.
- Etude de l'efficacité de l'imipramine dans le traitement des états dépressifs, A.M.P. Mars 1959.
- DELAY & Coll.
- Nouvelle chimiothérapie des états dépressifs et mélancoliques : l'imipramine. Presse Médicale, n° 23, Mai 1959.
- DOUST
- Controlled assessment of antidepressant drugs, including Tofranil. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 180.
- FINK
- E.E.G. & Behavioral effects of Tofranil. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 170.
- FOUKS & Coll.
- Notes sur le G.22355. Groupe d'études pharmacol. Séance du 22-2-1959.
- FREYHAN
- Clinical effect veness of Tofranil in the treatment of depressives psychoses. Canad. Psych. Ass. J., 4 (1959) p. 96.
- GAYRAL & Coll.
- Episodes obsessionnels traités par l'imipramine (Tofranil) - Congrès de Tours, 1959.
- GUYOTAT & PERRIN
- Chimiothérapie de la mélancolie : l'imipramine. Journal de Méd. de Lyon, n° spécial, 1959.
- HAFLIGER
- Chemistry of Tofranil. Canad. Psych. Ass. J., 4 (1959) p. 74.
- HIPPIUS
- Humoral changes produced by Tofranil and phenothiazine compounds. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 185.
- HOCH
- Psychodynamics and psychotherapy of depression. Canad. Psych. Ass. J. 4 - (1959) p. 29
- HOOF
- Indication for electrochoc Tofranil and psychotherapy in the treatment of depressions. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 64.

KAMERER & GEISMANN

- Effets thérapeutiques du G.22355 dans les états dépressifs et les psychoses. Congrès de Tours, 1959.

KIELHOLZ

- Drug treatment of depressive states. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 135.

KUHN

- Traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyl (G.22) Schweiz. Med. Wschr. 87 (1957).

LABOUCARIE & Coll.

- Le G.22355 - imipramine (Tofranil) dans le traitement des états dépressifs mélancoliques. A.M.P., avril 1959.

LAMBERT & Coll.

- Indications, modalités d'application, effets secondaires du traitement par l'imipramine - Congrès de TOURS, 1959.

LANGLOIS & Coll.

- Action thérapeutique du G.22355 (Tofranil) sur les états dépressifs atypiques. Congrès de Tours, 1959.

LANTER & Coll.

- Données préliminaires sur les indications de l'imipramine - Congrès de Tours, 1959.

LEHMANN

- Psychiatric concepts of depressions : nomenclature and classification. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 8.

LOTHAR B. KALINOWSKI

- Organic (non-drug) therapy of depressions. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 145.

MALITZ

- Preliminary evaluation of Tofranil in a combined in patient and out patient setting. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 158.

MARESCHAL & SALINGER

- Traitement des syndromes dépressifs par le G.22355, ou Tofranil. Hôpital Psych. de la Chartreuse - DIJON.

MICHON & Coll.

- Suicide par imipramine. Bull. Soc. Méd. Hôp. de PARIS - 4 décembre 1959.

MILLON & Coll.

- Etude clinique des échecs des traitements des états mélancoliques. Les facteurs défavorables des mélancolies d'involution. Journal de Méd. de Lyon, n° spécial, 1959.

- MONTASSUT & Coll. - Essai d'interprétation clinique de l'action de l'imipramine (Tofranil). A.M.P. - 2 - 228 (1959).
- PASQUET & Coll. - Essais de traitement des états dépressifs par le G.22355 (Tofranil) - A.M.P. février 1959.
- PICHOT - Le syndrome dépressif clinique et thérapeutique - Sem. des Hôpitaux - 35, 722, 1959.
- RACAMIER & Coll. - L'imipramine (Tofranil) dans le traitement des états dépressifs. Sem. des Hôpitaux - n° 8, Octobre 1959.
- SAUCIER & DUMAS - Effect of Tofranil on certain aspects of the depressive syndrome. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 151.
- SCHOTT & BOURRAT - Accidents et incidents urinaires liés à l'administration du Tofranil. Journal de Méd. de Lyon, n° spécial 1959.
- SHEFFELD - Evaluation of drugs in the treatment of depression. Canad. Psych. Ass. J. 4 (1959) p. 125.
- SHERR - Journal de Médecine de Lyon, N° spécial 1959.
- SIGG - Pharmacological studies with Tofranil. Canad. Psych. Ass. J.4 (1959) p. 83.
- SIGWALD & Coll. - Etude de l'action sur l'akinésie parkinsonienne de deux dérivés de l'imino-dibenzyl - Presse Médicale, n° 46, 1959.
- STECK & Coll. - Traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyl, le Tofranil. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie, Strasbourg, 1958.
- VAN METER - Effects of Tofranil and anti-depressant drug, on electrical potentiels of rabbit brain. Canad. Psych. Ass. J.4 (1959) -). 117.

